

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

EXPLORATION DU RÔLE DES SYSTÈMES CHOLINERGIQUES CÉRÉBRAUX DANS
LES PROCESSUS COMPENSATOIRES SOUTENANT LA COGNITION NORMALE CHEZ
DES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE PARKINSON :
IMPLICATION DE L'HIPPOCAMPE

THÈSE

PRÉSENTÉE

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR

CAMILLE LEGAULT-DENIS

OCTOBRE 2024

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.12-2023). 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

Au terme de ce long parcours doctoral, je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce projet.

Je souhaite évidemment remercier mon directeur de thèse, Dr Marc-André Bédard, dont l'encadrement rigoureux a non seulement façonné mon parcours de recherche, mais une partie de la personne que je suis aujourd'hui. Dans un cadre exigeant et intransigeant, parfois éprouvant, il a su m'inculquer la rigueur scientifique et l'importance de remettre en question les consensus établis. Je lui suis sincèrement reconnaissante de m'avoir offert l'opportunité de travailler avec lui il y a près de 8 ans et de m'avoir fait confiance; il aura à jamais mon plus profond respect.

À tous mes collègues de laboratoire, anciens et actuels, merci pour l'entraide, la complicité et le soutien que nous nous sommes apporté. Plus spécifiquement, je veux remercier Meghmik Aghourian et Étienne Aumont pour leur inestimable contribution à ce projet, pour avoir partagé avec moi ces incalculables heures de travail acharné, et pour la précieuse amitié qui en a découlé.

Je veux également remercier tous les participants qui ont volontairement pris part à cette étude ainsi que le personnel du McConnell Brain Imaging Center, sans qui ce projet n'aurait pu se concrétiser. Mes remerciements vont de même à tous les collaborateurs de ce projet, dont un merci particulier au Dr Pedro Rosa-Neto et à son équipe de m'avoir partagé leur expertise en neuroimagerie. Les progrès en science sont véritablement un effort collectif.

Je remercie aussi mon jury de thèse, Dr Jean-François Gagnon, Dr Étienne de Villers-Sidani et Dr Oury Monchi, pour le temps consacré à l'évaluation de cette thèse et leurs commentaires avisés.

Enfin, je suis infiniment reconnaissante envers ma famille et mes amis d'avoir été présents durant les hauts et les bas de cet interminable parcours. Je souhaite particulièrement mentionner l'homme de ma vie, Alexandre, pour son amour, sa patience et sa compréhension, ainsi que ma grande sœur Laurence, qui m'appuie inconditionnellement dans tous mes petits et grands projets.

Merci.

DÉDICACE

À mes filles, Romane et Marion, à qui j'espère
transmettre la curiosité intellectuelle et le courage
de leurs ambitions.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ii
DÉDICACE.....	iii
LISTE DES FIGURES.....	viii
LISTE DES TABLEAUX.....	ix
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES	x
LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS	xvi
RÉSUMÉ.....	xvii
ABSTRACT.....	xix
CHAPITRE 1 – INTRODUCTION	1
1.1 Présentation de la maladie de Parkinson	1
1.1.1 Épidémiologie	1
1.1.2 Sémiologie motrice	1
1.1.3 Sémiologie non-motrice.....	2
1.2 Dimension cognitive de la maladie de Parkinson.....	2
1.2.1 Trouble cognitif léger et démence.....	2
1.2.2 L’énigme de la cognition normale	5
1.3 Neuropathologie de la maladie de Parkinson	6
1.3.1 Alpha-synucléine et corps de Lewy	6
1.3.2 Dégénérescence dopaminergique nigrostriatale.....	6
1.3.3 Aspects neurochimiques des atteintes cognitives de type exécutif	7
1.4 Systèmes cholinergiques cérébraux et maladie de Parkinson.....	8
1.4.1 Localisation et nomenclature des systèmes cholinergiques cérébraux	8
1.4.1.1 Systèmes cholinergiques du prosencéphale basal (Ch1 à Ch4)	8
1.4.1.2 Systèmes cholinergiques du tronc cérébral (Ch5 à Ch8)	10
1.4.2 Implication des systèmes cholinergiques cérébraux dans la maladie de Parkinson.....	11
1.4.2.1 Atteinte cholinergique corticale	11
1.4.2.2 Atteinte cholinergique sous-corticale.....	12
1.4.2.3 Possibilité d’une compensation cholinergique	13

CHAPITRE 2 – PROBLÉMATIQUE, OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE RECHERCHE.....	15
2.1 Problématique de la thèse	15
2.2 Objectifs.....	16
2.3 Hypothèses.....	17
CHAPITRE 3 MÉTHODOLOGIE	19
3.1 Neuroimagerie	19
3.1.1 Imagerie moléculaire des systèmes cholinergiques cérébraux.....	19
3.1.2 Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	21
3.1.2.1 Segmentation de l'hippocampe	21
3.1.2.2 Volumétrie du prosencéphale basal.....	25
3.2 Recrutement et sélection des participants.....	27
CHAPITRE 4 – PREMIER ARTICLE	32
LA COGNITION NORMALE DANS LA MALADIE DE PARKINSON POURRAIT IMPLIQUER UNE COMPENSATION CHOLINERGIQUE HIPPOCAMPIQUE : UNE ÉTUDE EXPLORATOIRE D'IMAGERIE TEP AVEC LE [¹⁸ F]-FEOBV	
4.1 Résumé du premier article	34
4.2 Abstract.....	35
4.3 Introduction.....	36
4.4 Methods	37
4.4.1 Subjects	37
4.4.2 Data acquisition.....	38
4.4.3 Image processing.....	38
4.4.4 Statistics	39
4.5 Results.....	39
4.5.1 Voxel-wise analyses.....	40
4.5.2 Correlational analyses	42
4.6 Discussion.....	43
4.7 Supplementary data	45
CHAPITRE 5 – DEUXIÈME ARTICLE.....	46
L'ATROPHIE DU SOUS-CHAMP HIPPOCAMPIQUE CA2-CA3 DANS LA MALADIE DE PARKINSON S'ACCOMPAGNE D'UNE AUGMENTATION DE L'INNERVATION CHOLINERGIQUE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE COGNITION NORMALE, MAIS PAS CHEZ LES PATIENTS AVEC UN TROUBLE COGNITIF LÉGER	
5.1 Résumé du deuxième article	48

5.2	Abstract.....	49
5.3	Introduction.....	50
5.4	Methods	51
5.4.1	Participants.....	51
5.4.2	Data acquisition.....	52
5.4.3	Cholinergic basal forebrain volume extraction	53
5.4.4	Hippocampal subfield segmentation	54
5.4.5	[¹⁸ F]-FEOBV PET images processing	54
5.4.6	Statistical analyses	55
5.5	Results.....	55
5.6	Discussion.....	60
5.7	Conclusion	62
5.8	Supplementary data	63
CHAPITRE 6 – CONCLUSION.....		64
6.1	Retour sur les deux articles de la thèse.....	64
6.2	Implication des résultats	65
6.2.1	Dénervation cholinergique des régions corticales postérieures	65
6.2.2	Implication du sous-champ hippocampique CA2-CA3	67
6.2.2.1	Atrophie de CA2-CA3 et synucléinopathie.....	67
6.2.2.2	Compensation cholinergique présynaptique dans CA2-CA3.....	68
6.2.3	Entre dégénérescence et compensation	70
6.2.3.1	Réserve cognitive/cérébrale et mécanismes de compensation cholinergique	71
6.3	Validité et fiabilité des résultats	73
6.3.1	Limites.....	73
6.4	Perspectives futures et implications cliniques	75
6.5	Conclusion	75
ANNEXE A – CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA MP-TCL SELON LA MDS		77
ANNEXE B – DESCRIPTION ET PROPRIÉTÉS PSYCHOMÉTRIQUES DES INSTRUMENTS PSYCHOLOGIQUES ET NEUROPSYCHOLOGIQUES UTILISÉS		78
B.1	Échelle de dépression gériatrique à 15 items (GDS-15).....	78
B.2	Échelle du fonctionnement cognitif global	78
B.2.1	Échelle de démence de Mattis – 2 ^e édition (DRS-2).....	78
B.2.2	Échelle d'évaluation des fonctions cognitives de la MP (PD-CRS).....	79

B.2.3	Évaluation cognitive de Montréal (MoCA).....	80
B.3	Habiletés langagières	81
B.3.1	Test de dénomination de Boston	81
B.3.2	Sous-test Similarités	81
B.3.3	Sous-test Compréhension	81
B.4	Habiletés visuospatiales	82
B.4.1	Sous-test Silhouettes.....	82
B.4.2	Copie de la Figure complexe de Rey.....	83
B.4.3	Test de jugement d’orientation de lignes	83
B.5	Fonctionnement mnésique	83
B.5.1	Quinze mots de Rey (RAVLT)	84
B.5.2	Rappel immédiat de la Figure complexe de Rey.....	84
B.6	Fonctionnement exécutif.....	85
B.6.1	Test des tracés A&B (TMT).....	85
B.6.2	Fluence verbale d’alternance phonétique/sémantique.....	85
B.6.3	Sous-test Séquence Lettres-Chiffres	86
ANNEXE C – MATÉRIEL SUPPLÉMENTAIRE DU PREMIER ARTICLE		87
C.1	Neuropsychological assessment	87
C.2	MCI dysexecutive profile	88
ANNEXE D – MATÉRIEL SUPPLÉMENTAIRE DU DEUXIÈME ARTICLE.....		90
D.1	Neuropsychological assessment	90
D.2	MCI dysexecutive profile	91
APPENDICE A – CERTIFICAT ÉTHIQUE – MCGILL		95
APPENDICE B – AVIS FINAL DE CONFORMITÉ.....		97
APPENDICE C – FORMULAIRE DE CONSENTEMENT.....		98
RÉFÉRENCES.....		103

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1	Schématisation des principaux noyaux des systèmes cholinergiques cérébraux et de leurs sites de projection	9
Figure 3.1	Localisation anatomique des différents sous-champs de l'hippocampe sur une coupe histologique coronale d'un sujet humain	22
Figure 3.2	Visualisation tridimensionnelle de l'atlas hippocampique de Winterburn et coll. (2013) et superposition de l'atlas sur une image IRM pondérée en T1 en coupe sagittale d'un sujet.....	24
Figure 3.3	Atlas probabilistes de Zaborszky et coll. (2008) dans l'espace anatomique de l'Institut neurologique de Montréal.....	27
Figure 3.4	Processus de sélection des participants.....	31
Figure 4.1	Voxel-wise t-statistical maps of relative [¹⁸ F]-FEOBV uptake reduction in PD-CN (A) and PD-MCI (B) compared to HV.....	41
Figure 4.2	(A) Voxel-wise t-statistical maps of [¹⁸ F]-FEOBV showing a bilateral increased uptake in the hippocampi of PD-CN compared to the HV; (B) Hippocampal mean SUVRs (left & right averaged) for each group. **p < 0.005, ***p < 0.001	42
Figure 4.3	Spearman rank correlations between [¹⁸ F]-FEOBV uptake in the hippocampus (left + right) and the cognitive performances in the (A) MOCA scale and (B) the PDCRS	42
Figure 5.1	A) Hippocampal subfield segmentation used in all participants. Horizontal, sagittal and coronal views of the right hippocampal subfields overlaid on a participant's MRI; B) Posthoc analyses of the left CA2-CA3 subfield volume; C) Posthoc analyses of the right CA2-CA3 subfield volume.	58
Figure 5.2	A) Mean hippocampal [¹⁸ F]-FEOBV uptake in each group; B) Posthoc analyses of [¹⁸ F]-FEOBV uptake in the left CA2-CA3 subfield; C) Post hoc analyses of [¹⁸ F]-FEOBV in the right CA2-CA3 subfield volume	59

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1	Caractéristiques des principaux noyaux des systèmes cholinergiques cérébraux	10
Tableau 3.1	Liste des échelles et des tests utilisés lors de l'évaluation neuropsychologique de dépistage des participants avec une MP.....	29
Tableau 3.2	Profil cognitif requis chez les participants assignés au groupe MP-CN et MP-TCLe	30
Tableau 4.1	Clinical variables and cognitive performances of the two PD groups	40
Tableau 5.1	Demographic and clinical characteristics.....	56
Tableau 5.2	Mean volumes and between groups comparisons of [¹⁸ F]-FEOBV uptake and volumetric measures in the hippocampus	57
Tableau C.1	Mean values in the neuropsychological tests for the three groups of participants....	88
Tableau C.2	Cognitive scales performed on the day of the PET-scan in patients with PD.....	89
Tableau D.1	Mean values and group comparisons in the neuropsychological tests for the three groups of participants.....	91
Tableau D.2	Mean raw score and group comparisons on the PD-CRS, performed on the day of the PET-scan in PD patients.....	92
Tableau D.3	Mean volumes and group comparisons in cholinergic basal forebrain nuclei.....	93
Tableau D.4	Correlational between Ch1-Ch2 volume and [¹⁸ F]-FEOBV uptake in each hippocampal subfield, for all PD patients (n=12).....	93
Tableau D.5	Spearman's correlations between cognitive performances and CA2-CA3 subfield, for all PD patients (n=12).....	94

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

Texte en français

[¹⁸ F]-FEOBV	Fluor-18 fluoroéthoxybenzovesamicol
α -syn	Alpha-synucléine
AChE	Acétylcholinestérase
AMS	Atrophie multisystémique
ATV	Aire tegmentaire ventrale
BNT	Test de dénomination de Boston (<i>Boston Naming Test</i>)
CA	Corne d'Ammon
Ch1	Neurones cholinergiques du noyau septum médian
Ch2	Neurones cholinergiques du noyau vertical de la bande diagonale de Broca
Ch3	Neurones cholinergiques du noyau horizontal de la bande diagonale de Broca
Ch4	Neurones cholinergiques du noyau basal de Meynert
Ch4a	Section antérieure de Ch4
Ch4i	Section intermédiaire de Ch4
Ch4p	Section postérieure de Ch4
Ch5	Neurones cholinergiques du noyau tegmentaire pédoculopontin
Ch6	Neurones cholinergiques du noyau tegmentaire latérodorsal
Ch7	Neurones cholinergiques du noyau de l'habénula médian
Ch8	Neurones cholinergiques du noyau parabigéminale

DCL	Démence à corps de Lewy
DRS-2	Échelle de démence de Mattis – 2 ^e Édition (<i>Mattis Dementia Rating Scale – Second Edition</i>)
GD	Gyrus denté
GDS	Échelle de dépression gériatrique (<i>Geriatric Depression Scale</i>)
H&Y	Hoehn & Yahr
HRRT	Tomographe de recherche à haute résolution (<i>High-Resolution Research Tomograph</i>)
IRM	Imagerie par résonance magnétique
JLO	Test de jugement d'orientation de lignes (<i>Judgment of Line Orientation</i>)
LRRK2	Kinase-2 à répétition riche en leucine (<i>leucine-rich repeat kinase-2</i>)
MA	Maladie d'Alzheimer
MAGeT-Brain	<i>Multiple Automatically Generated Templates Brain</i>
MDS	<i>Movement Disorder Society</i>
MoCA	Évaluation cognitive de Montréal (<i>Montreal Cognitive Assessment</i>)
MMSE	Échelle de statut mental (<i>Mini-Mental State Examination</i>)
MP	Maladie de Parkinson
MP-CN	Maladie de Parkinson avec cognition normale
MP-D	Maladie de Parkinson avec démence
MP-TCL	Maladie de Parkinson avec trouble cognitif léger
MP-TCLa	Maladie de Parkinson avec trouble cognitif léger de type amnésique
MP-TCLe	Maladie de Parkinson avec trouble cognitif léger de type dysexécutif

MP-TCLmd	Maladie de Parkinson avec trouble cognitif léger multi-domaines
MPTP	1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine
MP-RAGE	<i>Magnetization-prepared rapid gradient-echo</i>
NbM	Noyau basal de Meynert
PD-CRS	Échelle d'évaluation des fonctions cognitives dans la maladie de Parkinson (<i>Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale</i>)
PSP	Paralyse supranucléaire progressive
RAVLT	15 mots de Rey (<i>Rey-Auditory Verbal Learning Task</i>)
RPQ	Réseau Parkinson Québec
SNc	Substance noire <i>pars compacta</i>
SNr	Substance noire <i>pars reticulata</i>
SRLM	<i>Stratas radiatum, lacunosum et moleculare</i>
SUV	Valeur de fixation normalisée (<i>standardized uptake value</i>)
SUVR	Ratio de la valeur de fixation normalisée (<i>standardized uptake value ratio</i>)
TCL	Trouble cognitif léger
TEMP	Tomographie par émission monophotonique
TEP	Tomographie par émission de positons
TiCSP	Trouble idiopathique du comportement en sommeil paradoxal
TMT	Test des tracés (<i>Trail Making Test</i>)
TVACH	Transporteur vésiculaire de l'acétylcholine
UPDRS-III	Échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson – 3 ^e section (<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale-Part III</i>)

VBM	Morphométrie basée sur le voxel (<i>voxel-based morphometry</i>)
VOSP	Batterie de perception visuelle des objets et de l'espace (<i>Visual Object and Space Perception Battery</i>)
WAIS-IV	Échelle d'intelligence de Wechsler – 4 ^e édition (<i>Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition</i>)
WAIS-III	Échelle d'intelligence de Wechsler – 3 ^e édition (<i>Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition</i>)

Texte en anglais

[¹¹ C]-MP4A	Carbon-11 Methyl-4-piperidyl acetate
[¹¹ C]-PMP	Carbon-11 Methylpiperidin-4-yl propionate
[¹⁸ F]-FEOBV	Fluorine-18 Fluoroethoxybenzovesamicol
AChE	Acetylcholinesterase
AD	Alzheimer's disease
ANCOVA	One-way analysis of covariance
ANOVA	One-way analysis of variance
AOI	Areas of interest
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CA	Cornu Ammonis
CAT	Computational Anatomy Toolbox
Ch1	Cholinergic neurons of the medial septal nucleus
Ch2	Cholinergic neurons of the vertical limb nucleus of the diagonal band of Broca

Ch3	Cholinergic neurons of the horizontal limb nucleus of the diagonal band of Broca
Ch4a-i	Cholinergic neurons of the anterior/intermediate portion of the nucleus basalis of Meynert
Ch4p	Cholinergic neurons of the posterior portion of the nucleus basalis of Meynert
CSF	Cerebral spinal fluid
DARTEL	Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie
DG	Dentate gyrus
EC	Entorhinal cortex
FDR	False discovery rate
FoV	Field of view
GM	Grey matter
HRRT	High-Resolution Research Tomograph
HV	Healthy volunteers
MAGeT-Brain	Multiple Automatically Generated Templates
MCI	Mild cognitive impairment
MDRS-2	Mattis Dementia Rating Scale – Second Edition
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MNI	Montreal Neurological Institute
MP-RAGE	Magnetization-prepared rapid gradient-echo
MRI	Magnetic resonance imaging
nAChR	Nicotinic cholinergic receptor

NGF	Nerve growth factor
OP-OSEM	Ordinary Poisson-Ordered Subset Expectation Maximization
PD-CRS	Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale
PD	Parkinson's disease
PD-CN	Parkinson's disease patients cognitively normal
PDD	Parkinson's disease patients with dementia
PD-MCI	Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment
PD-xMCI	Parkinson's disease patients with a dysexecutive single-domain mild cognitive impairment
PET	Positron emission tomography
SRLM	Strata radiatum, lacunosum and moleculare
SUV	Standardized uptake value
SUVR	Standardized uptake value ratio
TIV	Total intracranial volume
TOL	Tower-of-London task
UPDRS-III	Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Part III
VAcHT	Vesicular acetylcholine transporter
VBM	Voxel-based morphometry
VTA	Ventral tegmental area
WM	White matter

LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

cm ³	Centimètre cube
MBq	Megabecquerel
ml	Millilitre
mm	Millimètre
mm ³	Millimètre cube
ms	Milliseconde
T	Tesla

RÉSUMÉ

Plusieurs évidences suggèrent que l'atteinte des systèmes cholinergiques cérébraux joue un rôle important dans le déclin cognitif associé à la maladie de Parkinson (MP). Bien que les troubles cognitifs soient fréquemment retrouvés dans cette maladie, de nombreux patients maintiennent un fonctionnement cognitif normal, en dépit de lésions cérébrales cholinergiques similaires à celles des patients présentant un déclin cognitif. Il est souvent suggéré que la plasticité neuronale associée à la réserve cognitive pourrait compenser les lésions caractéristiques de la MP et pourrait soutenir le fonctionnement cognitif normal. Plusieurs évidences pointent vers une compensation de nature cholinergique, avec une implication particulière de la voie septo-hippocampique. Cette thèse se penche sur cette question.

À l'aide de l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) et par résonance magnétique (IRM), les caractéristiques des systèmes cholinergiques cérébraux chez des patients atteints de la MP sans démence ont été investiguées. Plus spécifiquement, la possibilité d'une compensation cholinergique chez des patients MP cognitivement normaux a été explorée. Après un rigoureux processus de sélection chez 66 volontaires, un total de 18 participants a été retenu pour cette étude et réparti équitablement en trois groupes, incluant 1) des patients MP cognitivement normaux (MP-CN); 2) des patients atteints de la MP avec un trouble cognitif léger à prédominance dysexécutive (MP-TCLe); et 3) des volontaires sains. Les participants avec une MP ont effectué une évaluation neuropsychologique complète à l'aide de tests et d'échelles cognitives standardisés. Tous les participants de ce projet ont effectué une IRM structurale et un scan TEP avec le radiotracteur [¹⁸F]-Fluoroethoxybenzovesamicol ([¹⁸F]-FEOBV), sensible à la densité de l'innervation cholinergique cérébrale. Dans un premier temps, l'activité du [¹⁸F]-FEOBV a été comparée entre les groupes par des analyses voxel-à-voxel. Des corrélations ont ensuite été effectuées entre les mesures cognitives et l'activité du [¹⁸F]-FEOBV dans les régions cérébrales montrant des changements cholinergiques significatifs.

Les résultats montrent des réductions de l'activité du [¹⁸F]-FEOBV chez l'ensemble des patients avec une MP, touchant principalement les régions corticales postérieures. La topographie et la sévérité de cette atteinte cholinergique étaient comparables entre les groupes MP-CN et MP-TCLe. Par ailleurs, une augmentation bilatérale significative de l'activité du [¹⁸F]-FEOBV a été localisée dans l'hippocampe des participants MP-CN par rapport aux volontaires sains et au groupe MP-TCLe. L'activité du [¹⁸F]-FEOBV dans l'hippocampe était aussi significativement associée aux performances cognitives. Ces résultats constituent une démonstration claire d'un phénomène de compensation cholinergique hippocampique. Cette compensation pourrait donc expliquer le maintien d'une cognition normale dans la MP-CN malgré diverses atteintes cholinergiques similaires à celles des patients avec MP-TCLe.

Dans une seconde partie de cette thèse, la localisation spécifique et les mécanismes possibles d'un tel processus compensatoire ont été étudiés. Pour ce faire, les sous-champs de l'hippocampe ont été segmentés automatiquement à l'aide de l'algorithme de segmentation *Multiple Automatically Generated Templates Brain* (MAGeT-Brain), et les volumes des noyaux cholinergiques du prosencéphale basal ont été mesurés par cartographie stéréotaxique. Ceci a permis de révéler que

l'augmentation de l'activité du [¹⁸F]-FEOBV était spécifique aux sous-champs hippocampiques 2 et 3 de la corne d'Ammon (CA2-CA3). Par ailleurs, une réduction significative du volume a également été observée dans ces mêmes sous-champs, tant dans le groupe MP-CN que MP-TCL. Aucune autre différence de volumes n'a été trouvée entre les trois groupes parmi les autres sous-champs de l'hippocampe ou parmi les noyaux cholinergiques du prosencéphale basal. Finalement, des corrélations significatives ont été observées entre les performances cognitives et l'activité du [¹⁸F]-FEOBV dans le sous-champ CA2-CA3 droit. Ces résultats suggèrent un processus compensatoire cholinergique dans les sous-champs CA-CA3 de l'hippocampe, présent uniquement dans la MP-CN, malgré son atrophie présente autant dans la MP-CN que dans la MP-TCL.

Mots clés : acétylcholine; cognition normale; compensation; hippocampe; maladie de Parkinson (MP); morphométrie; noyaux cholinergiques; plasticité synaptique; réserve cognitive et cérébrale; systèmes cholinergiques cérébraux; tomographie par émission de positons (TEP); trouble cognitif léger (TCL); volumétrie; [¹⁸F]-fluoroethoxybenzovesamicol (FEOBV)

ABSTRACT

Evidence suggests that damage to the brain's cholinergic systems plays an important role in the cognitive decline associated with Parkinson's disease (PD). Although cognitive impairment is frequently found in this disease, many patients maintain normal cognitive functioning, despite cholinergic brain lesions similar to those of patients with cognitive decline. It is often suggested that the neuronal plasticity associated with cognitive reserve may compensate for the lesions characteristic of PD and may support normal cognitive functioning. Multiple pieces of evidence indicate cholinergic compensation, particularly implicating the septo-hippocampal pathway. This study aims to explore this phenomenon.

Using positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI), the characteristics of brain cholinergic systems in PD patients without dementia were investigated. More specifically, the possibility of cholinergic compensation in cognitively normal PD patients was explored. Following a rigorous selection process involving 66 volunteers, a total of 18 participants were selected for this study and evenly distributed into three groups: 1) cognitively normal PD patients (PD-CN); 2) PD patients with mild cognitive impairment with a prominent dysexecutive profile (PD-xMCI); and 3) healthy volunteers. Participants with PD underwent a comprehensive neuropsychological assessment using standardized cognitive tests and scales. All participants underwent structural MRI and PET scanning using the radiotracer [¹⁸F]-Fluoroethoxybenzovesamicol ([¹⁸F]-FEOBV), known for its sensitivity to the density of cerebral cholinergic innervation. First, [¹⁸F]-FEOBV activity was compared between groups using voxel-to-voxel analyses. Subsequently, correlations were made between cognitive measures and [¹⁸F]-FEOBV activity in brain regions showing significant cholinergic changes.

The results demonstrate reductions in [¹⁸F]-FEOBV activity across all patients with PD, primarily affecting posterior cortical regions. The topography and severity of this cholinergic reduction were comparable between the PD-CN and PD-xMCI groups. Furthermore, a significant bilateral increase in [¹⁸F]-FEOBV activity was localized in the hippocampus of PD-CN participants compared with healthy volunteers and the PD-xMCI group. Furthermore, [¹⁸F]-FEOBV activity in the hippocampus was significantly correlated with cognitive performance. These findings provide compelling evidence of a hippocampal cholinergic compensatory phenomenon, potentially elucidating the preservation of normal cognition in PD-CN despite exhibiting cholinergic lesions similar to those in PD-MCI patients.

In the second part of this thesis, the specific localization and possible mechanisms of such a compensatory process were investigated. Hippocampal subfields were automatically segmented using the Multiple Automatically Generated Templates Brain (MAGeT-Brain) segmentation algorithm, and the volumes of the cholinergic nuclei of the basal forebrain were measured by stereotaxic mapping. This revealed that the increase in [¹⁸F]-FEOBV activity was specific to the cornu Ammonis 2-3 (CA2-CA3) hippocampal subfields. Additionally, a significant reduction in volume was also observed in these same subfields, in both the PD-CN and PD-xMCI groups. No other volumetric differences were found among the three groups in other hippocampal subfields or basal forebrain cholinergic nuclei.

Finally, significant correlations were observed between cognitive performance and [18F]-FEOBV activity in the right CA2-CA3 subfield. These results collectively suggest a cholinergic compensatory process within the CA-CA3 hippocampal subfields, present only in PD-CN, despite concurrent atrophy present in both PD-CN and PD-xMCI.

Keywords: acetylcholine; normal cognition; compensation; hippocampus; Parkinson's disease (PD); morphometry; cholinergic nuclei; synaptic plasticity; cognitive and cerebral reserve; brain cholinergic systems; positron emission tomography (PET); mild cognitive impairment (MCI); volumetry; [¹⁸F]-fluoroethoxybenzovesamicol (FEOBV)

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

1.1 Présentation de la maladie de Parkinson

1.1.1 Épidémiologie

La maladie de Parkinson (MP) idiopathique est l'une des maladies neurodégénératives les plus courantes. L'âge constitue le principal facteur de risque (Kalia & Lang, 2015) et son incidence est en constante augmentation à travers les pays industrialisés en raison du vieillissement de la population. On prévoit que le nombre de cas doublera d'ici 2040 et le Canada est l'un des pays affichant l'une des plus fortes prévalences au monde (Dorsey et al., 2018). Selon l'organisme Parkinson Canada, plus de 100 000 Canadiens sont présentement atteints de la MP ou d'un trouble connexe. En plus du fardeau sociétal et économique qu'il représente, un individu atteint de la MP voit son fonctionnement et sa qualité de vie considérablement diminués. L'étiologie de la maladie demeure à ce jour inconnue, d'où l'appellation de MP idiopathique.

1.1.2 Sémiologie motrice

La MP se caractérise cliniquement par trois grands signes cardinaux : un tremblement au repos touchant essentiellement les membres du corps, une bradykinésie se définissant par un ralentissement généralisé des gestes, et une rigidité associée au phénomène de « roue dentée ». D'autres manifestations cliniques y sont fréquemment associées, telles que des troubles de la marche se manifestant par un piétinement (festination), de la micrographie, un faciès figé (hypomimie) et une posture cyphosée caractéristique (Armstrong & Okun, 2020; Postuma et al., 2015). Ces signes cliniques sont présents à des degrés de sévérité variables d'une personne à l'autre. La dominance de l'une ou l'autre des manifestations motrices cardinales permet d'ailleurs de distinguer trois grandes formes de la maladie, soit une forme akinéto-rigide, une forme tremblante et une forme mixte (Kang et al., 2005). L'efficacité de la médication sur la réduction de la sémiologie motrice permet généralement de confirmer le diagnostic par rapport aux autres maladies dégénératives qui se manifestent également par un syndrome parkinsonien (Postuma et al., 2015).

La classification sur l'échelle de Hoehn et Yahr (H&Y) permet de quantifier la sévérité des troubles moteurs en cinq stades (Hoehn & Yahr, 1967). En début d'évolution, les atteintes motrices

n'apparaissent généralement qu'à un des hémicorps et l'atteinte fonctionnelle est minime (stade I), puis les perturbations motrices deviennent progressivement bilatérales (stade II). Éventuellement, des troubles de l'équilibre et de l'instabilité se joignent au tableau clinique et l'atteinte fonctionnelle devient légère à modérée (stade III). Enfin, la maladie devient invalidante, mais le patient peut encore marcher sans assistance (stade IV), jusqu'à éventuellement être confiné à un fauteuil roulant (stade V). La durée totale d'évolution peut atteindre une trentaine d'années chez ceux qui développent la maladie précocement, c'est-à-dire avant l'âge de 50 ans. En revanche, un début tardif, à plus de 70 ans, est habituellement associé à une évolution plus rapide, variant autour de dix ans (Mehanna et al., 2014).

1.1.3 Sémiologie non-motrice

Outre les signes moteurs, de nombreuses autres manifestations cliniques sont connues dans la MP pour avoir de significatives conséquences sur la qualité de vie des patients (Hermanowicz et al., 2019; Pfeiffer, 2016). Parmi ces manifestations non-motrices, on retrouve une perte olfactive, des troubles du sommeil, des dysfonctions autonomiques, des symptômes psychiatriques, ainsi que des troubles cognitifs plus ou moins sévères (Armstrong & Okun, 2020; Pfeiffer, 2016; Postuma et al., 2015). Les atteintes cognitives sont les symptômes non-moteurs ayant les impacts les plus significatifs sur la qualité de vie des patients, en plus de constituer un facteur de risque majeur au développement d'une démence (Nicoletti et al., 2019; Pfeiffer, 2016). La médication actuelle est peu, voir inefficace, pour la majorité des symptômes non-moteurs (Fahn, 2003; Jankovic, 2008).

1.2 Dimension cognitive de la maladie de Parkinson

1.2.1 Trouble cognitif léger et démence

Alors que la description originale de la MP par James Parkinson en 1817 précisait que « les sens et l'intellect demeurent intacts » (Parkinson, 2002), on reconnaît aujourd'hui la forte prévalence des troubles cognitifs dans cette maladie. Près du tiers des patients présentent un trouble cognitif léger (MP-TCL) au moment même du diagnostic, c'est-à-dire en début d'évolution (Broeders et al., 2013; Pedersen et al., 2017; Yarnall et al., 2014), et un autre 29 à 55% des patients développe une telle MP-TCL dans les premières années suivant le diagnostic (Nicoletti et al., 2019; Pedersen et al., 2017). La MP-TCL est ainsi particulièrement fréquente, avec une prévalence générale estimée à 40% (Baiano et al., 2020; Nicoletti et al., 2019). Au début des années 2010, la *Movement*

Disorder Society (MDS) a élaboré les critères diagnostiques pour la MP-TCL selon deux niveaux diagnostiques complémentaires (Litvan et al., 2012) (voir Annexe A). Le niveau I permet de statuer sur la présence ou non d'une MP-TCL par une évaluation cognitive globale ou une batterie abrégée de tests neuropsychologiques. Le niveau II permet de définir qualitativement le ou les domaines cognitifs altérés et de définir ainsi le sous-type de MP-TCL. Ce niveau II implique le recours à plusieurs tests neuropsychologiques pour évaluer chacun des domaines cognitifs (Litvan et al., 2012). Les critères diagnostiques de niveaux I et II de la MDS ont été utilisés dans cette thèse.

La nature des déficits cognitifs dans la MP est grandement hétérogène; on retrouve des sous-types de MP-TCL caractérisés par des atteintes sur un ou plusieurs domaines cognitifs, tels que les fonctions exécutives, mnésiques, langagières et/ou visuospatiales (Aarsland et al., 2010; Caviness et al., 2007). Néanmoins, et au-delà de ces profils qualitatifs distincts, on note presque toujours des atteintes exécutives, retrouvées chez plus de 80% des patients MP sans démence et chez près de 40% des patients dès les premiers stades de la maladie (Gasca-Salas et al., 2014; Roussel et al., 2017). D'ailleurs, le déclin du fonctionnement exécutif chez la personne âgée représente un facteur de risque au développement de la MP (Fengler et al., 2017; Ross et al., 2012), ainsi qu'au développement d'une MP-TCL (Santangelo et al., 2015). Dans les activités de la vie quotidienne, ces déficits exécutifs se manifestent généralement par une inertie généralisée et des difficultés d'anticipation, mais peuvent aussi s'exprimer par du désintérêt, de l'irritabilité, de l'impulsivité et des comportements stéréotypés de persévération (Roussel et al., 2017). Sur le plan cognitif, les difficultés de déduction, de flexibilité et d'inhibition sont prédominantes (Kudlicka et al., 2011; Roussel et al., 2017).

Bien qu'une atteinte isolée du fonctionnement exécutif soit particulièrement fréquente (Caviness et al., 2007; Kalbe et al., 2016; Litvan et al., 2011; Wang et al., 2015), certains auteurs soutiennent que la MP-TCL à prédominance amnésique (MP-TCLa) ou multi-domaines (MP-TCLmd) serait le sous-type de MP-TCL le plus prévalent (Baiano et al., 2020; Nicoletti et al., 2019; Santangelo et al., 2015). Cependant, la caractérisation du MP-TCL repose généralement sur une interprétation isolée de scores à certains tests, sans considération de l'ensemble du profil cognitif du patient, ce qui peut masquer la réelle nature des difficultés. Par exemple, une faible performance à un test d'apprentissage verbal est souvent présentée comme une atteinte du fonctionnement mnésique, alors que des difficultés exécutives peuvent également affecter l'apprentissage et la récupération

de l'information (Duff et al., 2005). Une atteinte exécutive peut aussi contribuer à de faibles performances à des épreuves visuospatiales (Miyake et al., 2001). Ce problème de validité de construit et de spécificité des tests neuropsychologiques peut expliquer l'absence de consensus concernant le sous-type de MP-TCL le plus prévalent.

Indépendamment de ces enjeux de classification, il est reconnu que la présence d'une MP-TCL est le facteur de risque le plus important associé au développement d'une démence dans la MP (MP-D) (Nicoletti et al., 2019). En effet, plus de 25% des patients atteints d'une MP-TCL développeront une démence dans les trois années suivantes, comparativement à moins de 1% de ceux présentant une cognition normale (Pedersen et al., 2013). Ultiment, plus de 80% de tous les patients atteints de MP auront développé une démence après 20 ans d'évolution (Hely et al., 2008). Selon certains auteurs, les troubles exécutifs dans la MP-TCL tendent à s'aggraver avec la progression de la maladie et prédiraient, mieux que toutes autres atteintes cognitives, le développement d'une MP-D (Cholerton et al., 2018; Chung et al., 2020; Janvin et al., 2005; Woods & Tröster, 2003). D'autres soutiennent qu'une atteinte isolée des fonctions exécutives n'augmente pas le risque de conversion (Kehagia et al., 2012), et que ce serait plutôt les déficits visuospatiaux, touchant par exemple la reproduction visuelle, ainsi que les atteintes sémantiques et de l'encodage mnésique qui seraient annonciateurs d'une MP-D (Lawson et al., 2021; Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012; Williams-Gray et al., 2007, 2009). Ce débat sur les profils cliniques prédicteurs d'une démence est probablement le reflet de l'hétérogénéité des MP-TCL et des diverses formes de démence associées à la MP. Généralement, les atteintes des fonctions exécutives, attentionnelles et visuospatiales font partie de la MP-D, alors que les fonctions instrumentales et la consolidation mnésique restent relativement préservées (Biundo et al., 2014; Janvin et al., 2006). Des atteintes sur ces dernières fonctions sont davantage caractéristiques d'une démence de type « maladie d'Alzheimer » (MA) (Bonelli & Cummings, 2008). Une MA se retrouve néanmoins fréquemment dans la MP et entraînerait un effet synergique accentuant l'effet délétère des stigmates neuropathologiques de la MP et de la MA (Compta et al., 2011; Halliday et al., 2014; Jellinger, 2009). On considère que 35 à 55% des cas de MP-D rencontrent les critères neuropathologiques d'une MA (Coughlin et al., 2020; Sabbagh et al., 2009). La présence d'une MA chez les personnes atteintes d'une MP pourrait expliquer pourquoi les troubles cognitifs sont habituellement plus prononcés dans la MP-D que dans la MA isolée (Aarsland et al., 2003b). Par ailleurs, certains profils d'atteintes cognitives,

notamment la MP-TCLa, pourraient être indicateurs de pathologies associées à la MA. Les données post-mortem appuient cette hypothèse, montrant une plus forte tendance à présenter des pathologies de type MA chez les patients avec une MP-TCLa (Adler et al., 2010; Dugger et al., 2015; Knox et al., 2020).

1.2.2 L'énigme de la cognition normale

Une proportion significative des patients atteints de la MP restent cognitivement normaux (MP-CN) en dépit d'atteintes neuropathologiques nigrostriales et synucléiopathiques similaires à ceux qui présentent une MP-TCL. Dans les premiers stades de la maladie, plus de 70% des patients nouvellement diagnostiqués ne présentent aucun trouble cognitif (Baiano et al., 2020; Martínez-Horta et al., 2021; Nicoletti et al., 2019), alors que l'atteinte motrice est généralement similaire à ceux ayant une MP-TCL (Cholerton et al., 2018). Toutefois, le nombre de patients présentant une cognition normale diminue avec l'évolution de la maladie, où l'on estime à 10% l'incidence annuelle de conversion à la MP-TCL (Pigott et al., 2015).

Malgré cette préoccupante tendance, on remarque que certains patients présentent une résilience plus ou moins longue au développement de troubles cognitifs. Les femmes sont d'ailleurs surreprésentées parmi les patients avec une MP-CN, alors que l'atteinte motrice est semblable à celle des hommes (Cholerton et al., 2018). On suppose notamment l'implication de facteurs hormonaux pour expliquer cette différence, comme le rôle neuroprotecteur de l'œstrogène face au déclin cognitif (Cerri et al., 2019; Marras & Saunders-Pullman, 2014). Néanmoins, les mécanismes par lesquels les patients avec une MP-CN, tant homme que femme, conservent une cognition normale restent mal compris. Le concept de réserve cognitive et cérébrale, et la mise en place de mécanismes physiologiques compensatoires sont souvent avancés pour expliquer ce phénomène dans la MP (Hindle et al., 2016). En effet, certains facteurs tels que l'éducation supérieure, les professions de haut niveau ou les intérêts socioculturels multiples, sont des variables pouvant fortement alimenter la réserve cognitive (Hindle et al., 2014, 2016; Koerts et al., 2013; Rouillard et al., 2017). Sur le plan physiologique, la réserve cognitive pourrait impliquer certains processus sous-jacents de compensation neuronale, pouvant alors neutraliser, ou à tout le moins, réduire le déclin cognitif lié aux lésions cérébrales caractéristiques de la MP. De tels mécanismes neuronaux compensateurs sont décrits depuis longtemps dans le système dopaminergique nigrostriatal de la

MP, avant même que n'apparaissent les premiers signes moteurs de la maladie (Blesa et al., 2017; Hornykiewicz, 1993). On note notamment une prolifération des terminaisons cholinergiques dans la substance noire, qui semblent ainsi compenser la perte neuronale dopaminergique (Anglade et al., 1995). Un tel phénomène pourrait également se produire dans les systèmes cholinergiques corticaux, contribuant alors au maintien d'une cognition normale chez certains patients avec la MP. Cette thèse permettra d'apporter quelques éléments de réponse à cette question.

1.3 Neuropathologie de la maladie de Parkinson

1.3.1 Alpha-synucléine et corps de Lewy

La MP implique la présence de stigmates histopathologiques appelés corps de Lewy, lesquels sont des agrégats intracytoplasmiques principalement constitués de la protéine alpha-synucléine (α -syn) (Braak et al., 2003). L' α -syn est une petite protéine neuronale de 140 acides aminés, principalement retrouvée à l'état normal dans les terminaisons présynaptiques. Sa fonction est encore mal comprise, mais on la croit impliquée dans la plasticité synaptique (Lashuel et al., 2013; Liu et al., 2021). Dans des conditions pathologiques, incluant notamment la MP, l' α -syn s'agrège dans les neurones en oligomères et en fibrilles insolubles, formant éventuellement des corps de Lewy (Kim et al., 2014). Bien que l'accumulation des corps de Lewy soit la signature neuropathologique de la MP, on ne retrouve pas nécessairement d'association entre cette accumulation et la mort cellulaire (Surmeier et al., 2017). De plus, il n'existe pas de lien bien établi entre l'accumulation d' α -syn et la sévérité des symptômes (Burke et al., 2008) ou l'hétérogénéité des profils cliniques retrouvés dans la MP (Jellinger, 2019; Rietdijk et al., 2017).

1.3.2 Dégénérescence dopaminergique nigrostriatale

Les corps de Lewy sont particulièrement abondants dans les régions pigmentées du tronc cérébral tel que la substance noire *pars compacta* (SNc), mais on ignore si cette accumulation constitue la cause ou la conséquence du processus dégénératif dans la MP (Braak et al., 2003). La SNc est également le siège d'une mort cellulaire sévère et sélective des neurones dopaminergiques, celle-ci étant directement corrélée avec la sévérité des signes moteurs cardinaux (Dickson et al., 2009; Greffard et al., 2006). En effet, les manifestations motrices de la MP apparaissent généralement lorsque 60% des neurones dopaminergiques de la SNc sont atteints et que 80% des projections dopaminergiques au striatum sont perdues (Hilker et al., 2005a; Morrish et al., 1998). Les

traitements pharmacologiques actuels de la MP visent d'ailleurs à compenser cette déficience en dopamine par la lévodopa, les agonistes dopaminergiques ou les inhibiteurs de monoamine-oxydase. Ces traitements sont d'une grande efficacité pour réduire la symptomatologie motrice de la MP, mais leur utilisation prolongée, couplée au processus dégénératif, mène progressivement à diverses complications comme les fluctuations thérapeutiques (ON/OFF) et la dyskinésie (Dorsey et al., 2018; Jankovic, 2005). Par ailleurs, au cours de la progression de la MP, les patients développent des troubles de la marche et une instabilité posturale, pour lesquels la médication dopaminergique est peu ou pas efficace (Lim et al., 2009; Lord et al., 2011; Moghaddam et al., 2017). L'efficacité des traitements dopaminergique sur les troubles cognitifs de la MP demeure aussi une question très controversée.

1.3.3 Aspects neurochimiques des atteintes cognitives de type exécutif

En raison de la prépondérance des atteintes exécutives dans la MP, il a été proposé que ces difficultés résulteraient en partie de la dégénérescence dopaminergique de la SNc, laquelle entraînerait un dysfonctionnement du circuit striato-cortical, lui-même reconnu pour son implication dans les fonctions exécutives (Calabresi et al., 2006; Funahashi, 2001; Kehagia et al., 2012). On retrouve d'ailleurs, dans les premiers stades d'évolution de la MP, une association entre la déplétion dopaminergique nigrostriatale et les performances cognitives dans diverses tâches exécutives (Nobili et al., 2010; Pellecchia et al., 2015; Siepel et al., 2014), ainsi qu'une amélioration à ces tâches avec la thérapie dopaminergique (Kehagia et al., 2010). Cependant, cette amélioration n'est que partielle (Jubault et al., 2009; Kulisevsky, 2000; Kulisevsky et al., 2000) et avec l'évolution de la maladie, on constate une perte d'efficacité de la médication sur le fonctionnement cognitif, et même des effets délétères sur certaines tâches (Kulisevsky, 2000; Kulisevsky et al., 2000). De plus, les symptômes moteurs qui répondent bien à la médication dopaminergique (akinésie, bradykinésie, rigidité) sont peu ou pas corrélés avec la sévérité ou la nature des atteintes cognitives (Cooper et al., 1991; Muslimovic et al., 2005). À l'inverse, les signes moteurs qui sont peu ou pas influencés par la médication dopaminergique (instabilité posturale, troubles de la marche, dysarthrie) sont plus étroitement liés au déclin cognitif (Lord et al., 2011; Muslimovic et al., 2005), principalement celui des fonctions exécutives (Baiano et al., 2020; Vercruyssen et al., 2012; Wang et al., 2017). D'ailleurs, les patients présentant de telles difficultés motrices sont plus à risque de déclin cognitif rapide et de démence (Aarsland et al., 2003a; Burn et

al., 2006; Szeto et al., 2020; Williams-Gray et al., 2007). Ainsi, on suppose l'implication de lésions non-dopaminergiques dans l'étiopathologie de la MP-TCL, particulièrement celui de type dysexécutif (Bedard et al., 1999; Lim et al., 2009; Zgaljardic et al., 2004).

Outre le système dopaminergique, les systèmes neurochimiques les plus touchés dans la MP incluent les noyaux noradrénergiques du locus cœruleus, les systèmes sérotoninergiques des noyaux raphés (Buddhala et al., 2015; Schapira et al., 2017), et les systèmes cholinergiques mésopontins et du prosencéphale basal (Müller & Bohnen, 2013; Zarow et al., 2003). L'implication de ces systèmes neurochimiques dans la MP-TCL a été investiguée avec différentes méthodes (Svenningsson et al., 2012) et les évidences convergent vers le rôle déterminant des systèmes cholinergiques. Chez le rongeur, des lésions cholinergiques en combinaison avec des lésions dopaminergiques striatales ont entraîné des déficits cognitifs, mais ceci n'était pas observé lors de lésions cholinergiques ou dopaminergiques seules (Kucinski et al., 2013). De plus, des lésions dopaminergiques sans lésion cholinergique ont causé des troubles du mouvement, mais pas de trouble cognitif (Kucinski & Sarter, 2015). Ainsi, les systèmes cholinergiques cérébraux semblent jouer un rôle primordial dans le déclin cognitif lié à la MP.

1.4 Systèmes cholinergiques cérébraux et maladie de Parkinson

1.4.1 Localisation et nomenclature des systèmes cholinergiques cérébraux

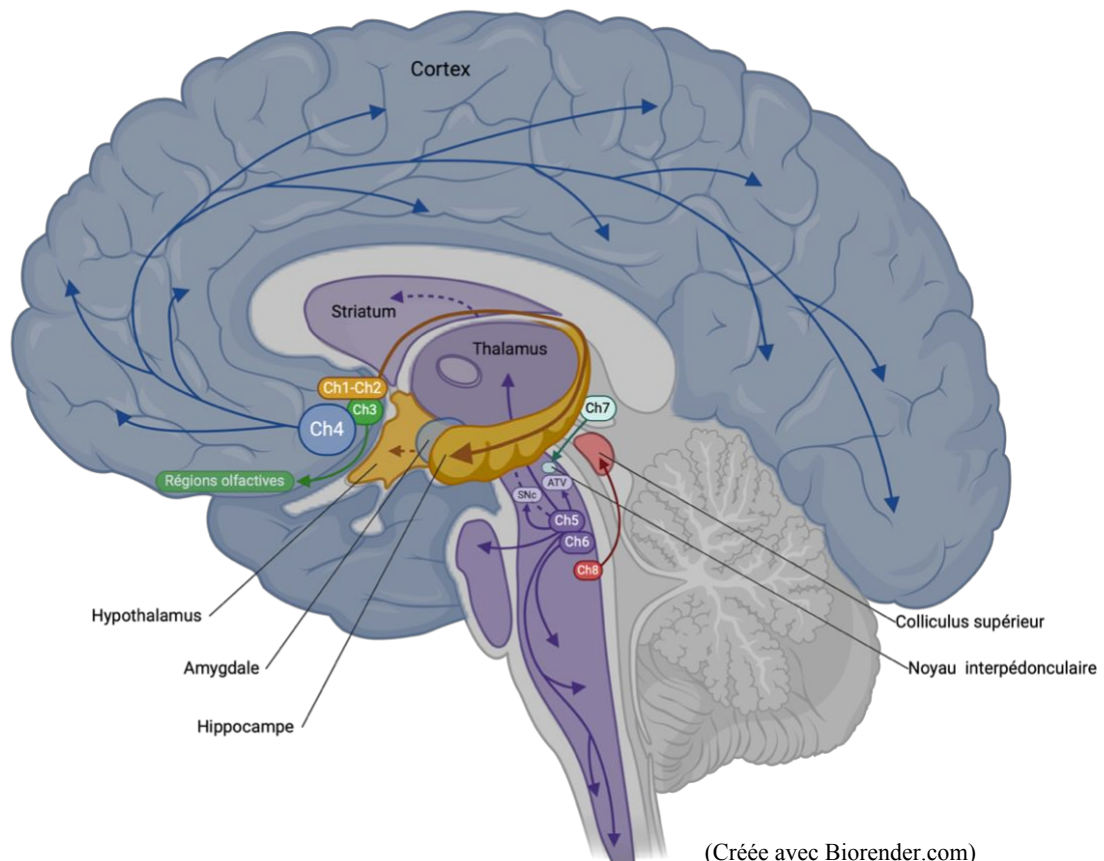
Dans les années 1980, Mesulam a introduit la nomenclature « Ch » pour décrire les regroupements des corps cellulaires cholinergiques du cerveau en fonction de leurs localisations et de leurs sites de projection (Mesulam et al., 1983b, 1984). Ce travail colossal a permis de mieux définir l'anatomie neurochimique des systèmes cholinergiques, en plus de nous aider à comprendre le rôle de ces systèmes dans la pathogénie de plusieurs maladies neurodégénératives, incluant notamment la MP. Dans cette thèse, la nomenclature de Mesulam a été utilisée.

1.4.1.1 Systèmes cholinergiques du prosencéphale basal (Ch1 à Ch4)

Quatre groupes de neurones cholinergiques, désignés Ch1 à Ch4, ont été décrits dans le prosencéphale basal (Mesulam et al., 1983a). Dans sa portion la plus médiane, on retrouve les corps cellulaires des neurones cholinergiques du septum médian (Ch1) et de la bande diagonale de Broca (Ch2). Ch1 et Ch2 sont souvent considérés comme un seul groupe en raison du partage de leurs

efférences vers le complexe hippocampique. Sur la portion horizontale de la bande diagonale de Broca, on retrouve le groupe de corps cellulaires cholinergiques Ch3 projetant vers le bulbe olfactif et le cortex piriforme. Plus postérieurement, on retrouve Ch4, qui représente le plus gros regroupement de cellules cholinergiques du cerveau, localisé dans le noyau basal de Meynert (NbM), lui-même situé dans la *substantia innominata*. Les projections cholinergiques du NbM innervent l'ensemble des aires corticales du cerveau, en plus de l'amygdale (Mesulam, 1996). Ch4 est parfois divisé en sous-sections antérieure (Ch4a), intermédiaire (Ch4i) et postérieure (Ch4p) en raison de leurs sites de projection distincts (Koliatsos et al., 1988; Liu et al., 2015; Mesulam et al., 1983a). Ch4a projette principalement vers les régions corticales médianes, y compris le cortex cingulaire, les aires operculaires fronto-pariétales et l'amygdale. Ch4i innerve les régions fronto-pariétales latérodorsales, le gyrus pariéto-occipital latéral ainsi que les régions temporales médianes. Ch4p innerve le pôle temporal et les régions temporales supérieures (Liu et al., 2015). Soulignons toutefois qu'à l'intérieur de Ch4, ces sous-sections antérieure, intermédiaire et postérieure n'ont pas de frontières distinctes et se chevauchent considérablement.

Figure 1.1 Schématisation des principaux noyaux des systèmes cholinergiques cérébraux et de leurs sites de projection



1.4.1.2 Systèmes cholinergiques du tronc cérébral (Ch5 à Ch8)

Dans la région pontomésencéphalique du tronc cérébral, les fibres cholinergiques sont issues des noyaux tegmentaires pédoculopontin (Ch5) et latérodorsal (Ch6) (Mesulam et al., 1983b). Ch5 et Ch6 innervent le thalamus, de même que le prosencéphale basal et certaines régions du tronc cérébral telles que la SNc, l'aire tegmentaire ventrale (ATV) et la formation réticulée pontique. Ch5 et Ch6 reçoivent principalement des projections de la substance noire *pars reticulata* (SNr), du noyau sous-thalamique, du globus pallidus interne et du cortex cérébral frontal. Les autres groupes de neurones cholinergiques du tronc cérébral se situent dans le noyau de l'habénula médian (Ch7) de l'épithalamus, dans le noyau parabigéminale (Ch8) du mésencéphale, ainsi que dans le noyau vestibulaire médian de la protubérance et dans le noyau moteur dorsal du nerf vague du bulbe rachidien (Mesulam, 1990).

Tableau 1.1 Caractéristiques des principaux noyaux des systèmes cholinergiques cérébraux (Mesulam, 1983b, 1990, 2013)

Nom du noyau	Nomenclature de Mesulam	Localisation anatomique	Sites de projection
Noyau du septum médian	Ch1	Prosencéphale basal	- Complexe hippocampique
Noyau vertical de la bande diagonale de Broca	Ch2	Prosencéphale basal	- Complexe hippocampique - Hypothalamus
Noyau horizontal de la bande diagonale de Broca	Ch3	Prosencéphale basal	- Bulbe olfactif - Cortex piriforme
Noyau basal de Meynert	Ch4	Prosencéphale basal	- Ensemble du cortex cérébral - Amygdale
Noyau tegmentaire pédoculopontin	Ch5	Tegmentum mésopontin	- Noyaux thalamiques - Striatum dorsal médian - Prosencéphale basal - Tronc cérébral - Moelle épinière
Noyau tegmentaire latérodorsal	Ch6	Tegmentum mésopontin	- Noyaux thalamiques - Striatum antéro-ventral - Prosencéphale basal - Tronc cérébral - Moelle épinière
Noyau de l'habénula médian de l'épithalamus	Ch7	Diencéphale dorsal	- Noyau interpédonculaire du mésencéphale

Noyau parabigéminal	Ch8	Mésencéphale	- Colliculus supérieur
Noyau vestibulaire médian	–	Protubérance	- Cervelet - Noyau basal interstitial du cervelet
Noyau moteur dorsal du nerf vague	–	Bulbe rachidien	- Système parasymphatique du tractus gastro-intestinal

1.4.2 Implication des systèmes cholinergiques cérébraux dans la maladie de Parkinson

1.4.2.1 Atteinte cholinergique corticale

L'atteinte de Ch4 est bien documentée dans la MP-D, avec la mort de plus de 50% des neurones cholinergiques, ce qui représente une atteinte plus importante que celle retrouvée dans la MA (Chan-Palay, 1988; Hall et al., 2014). Ceci est corroboré par l'observation d'une dénervation cholinergique corticale généralisée qui est plus sévère dans la MP-D que dans la MA (Bohnen et al., 2003; Kuhl et al., 1996). Malgré la sévère atteinte cholinergique dans ces deux formes de démence, il existe des différences notables sur le plan physiopathologique et clinique entre celles-ci (Liu et al., 2015).

Dans la MP sans démence, on retrouve également une dénervation cholinergique significative, mais touchant principalement les régions corticales postérieures (Hilker et al., 2005b; Klein et al., 2010; Kuhl et al., 1996; Shimada et al., 2009; van der Zee et al., 2022). Cependant, on ignore si cette dénervation corticale est le résultat d'une atteinte spécifique de Ch4. Des études post-mortem rapportent une atteinte du NbM variant de 30 à 40% dans la MP sans démence (Gaspar & Gray, 1984; Tagliavini et al., 1984), mais ceci affecterait surtout les neurones non-cholinergiques de ce noyau (Hall et al., 2014; Perry et al., 1985). Par ailleurs, les études de volumétrie rapportent des résultats contradictoires. Alors qu'une atrophie de Ch4 est parfois rapportée dans la MP-TCL (Lee et al., 2014; Ray et al., 2018; Schulz et al., 2018), plusieurs études ne répliquent pas ce résultat (Barrett et al., 2019; Berlot et al., 2022; Grothe et al., 2021). Ces incohérences pourraient s'expliquer, du moins en partie, par la forte hétérogénéité des troubles cognitifs chez les patients inclus dans ces études de neuroimagerie, lesquelles ne font pas la distinction entre les différents sous-types de MP-TCL, ou alors se limitent tout simplement à des comparaisons entre patients atteints de la MP avec et sans démence. Cet enjeu a récemment été soulevé dans une large méta-analyse, qui n'a pu identifier que 10 articles de neuroimagerie définissant clairement le profil

cognitif des patients MP-TCL (Devignes et al., 2022). Ce manque de considération pourrait donc occulter une implication différenciée de Ch4 selon le sous-type de MP-TCL. En effet, l'atrophie de Ch4 est davantage associée aux déclin des fonctions mnésiques, langagières et visuospatiales, plutôt qu'exécutives (Barrett et al., 2019; Gang et al., 2020; Ray et al., 2018). De plus, un déclin cognitif rapide est généralement associé à une atrophie de Ch4p (Ray et al., 2018), ce qui est caractéristique de la MA, mais pas de la MP. En effet, l'évolution des lésions de Ch4 dans la MP semble davantage suivre un parcours antéro-postérieur (Liu et al., 2015). Ainsi, l'inclusion de différents sous-types de MP-TCL dans un même groupe constitue une lacune importante dans les recherches en neuroimagerie. Par ailleurs, il est possible qu'une atteinte de Ch4 reflète une MP d'une plus grande sévérité puisqu'on retrouve une atrophie du NbM chez ceux ayant des atteintes motrices plus importantes, et également chez ceux présentant des symptômes neuropsychiatriques, autonomiques, des troubles du sommeil et des hallucinations visuelles (Barrett et al., 2018; Gang et al., 2020; Shin et al., 2012). Dans cette thèse, une attention particulière a été portée à la sélection des patients et au type de MP-TCL qu'ils présentaient.

1.4.2.2 Atteinte cholinergique sous-corticale

Dans la MP, on retrouve une dégénérescence de 35 à 50% de Ch5-Ch6 (Gai et al., 1991; Jellinger, 1988; Rinne et al., 2008) et ceci, indépendamment de la présence d'une démence (Jellinger, 1988). Plusieurs évidences suggèrent l'implication de ces noyaux cholinergiques dans divers symptômes moteurs et non-moteurs de la MP, comme les troubles posturaux et de la marche (Chambers et al., 2020; Pahapill, 2000; Plaha & Gill, 2005), ou les troubles cognitifs (Alessandro et al., 2010; Winn, 2006). Chez l'animal, des lésions sélectives de Ch5-Ch6 ont induit des troubles cognitifs de type exécutif, incluant des troubles de planification, d'alternance, d'attention sélective et soutenue, et de mémoire de travail (Cyr et al., 2015; Inglis et al., 2001; Keating & Winn, 2002; Kozak et al., 2005). Dans certains cas, l'ampleur de ces lésions était proportionnelle à la sévérité des atteintes cognitives (Cyr et al., 2015). Chez l'humain, plusieurs syndromes parkinsoniens, tels que la paralysie supranucléaire progressive (PSP) et l'atrophie multisystémique (AMS), présentent une mort cholinergique sévère dans Ch5-Ch6 et se présentent cliniquement avec d'importants déficits cognitifs dominés par des troubles exécutifs (Benarroch et al., 2002; Gerstenecker, 2017; Gilman et al., 2010). Dans la MP, on rapporte une amélioration des fonctions exécutives, du rappel libre différé et de la fluence verbale phonétique, lors de la stimulation cérébrale profonde de Ch5. Ces

améliorations sont également associées à un plus grand métabolisme du glucose dans certaines aires corticales (préfrontales) et sous-corticales (striatum) (Alessandro et al., 2010). Une autre étude a également montré un lien entre la sévérité des lésions cholinergiques sous-corticales et les performances cognitives de type exécutif, attentionnel et d'apprentissage verbal chez des patients avec une MP, indépendamment de l'ampleur des lésions dopaminergiques striatales (Bohnen et al., 2012). Il a ainsi été suggéré que les fibres cholinergiques issues de Ch5-Ch6 puissent influencer les processus cognitifs à partir de leurs projections sur le prosencéphale basal (Gratwicke et al., 2013; Pahapill, 2000), ou par la modulation d'autres régions sous-corticales telles que les ganglions de la base (Mena-Segovia et al., 2004), ou les noyaux thalamiques (Pahapill, 2000; Winn, 2006). Chez le rat, des lésions très sélectives de Ch5 ont entraîné une perte des terminaisons cholinergiques dans ces trois régions sous-corticales (Cyr et al., 2014). Comme le thalamus est l'un des principaux sites de projections de Ch5-Ch6 (Hallanger & Wainer, 1988; Holmstrand & Sesack, 2011; Oakman et al., 1999), ces noyaux pourraient influencer les processus exécutifs et contribuer à la MP-TCL de type dysexécutif par leurs influences sur les projections thalamocorticales (Inglis et al., 2001; McCormick & Prince, 1986; Swadlow & Gusev, 2001). Ainsi, plusieurs évidences suggèrent l'implication des systèmes cholinergiques du tronc cérébral dans la MP-TCL (Alessandro et al., 2010; Bohnen et al., 2012), et plus spécifiquement le rôle de Ch5-Ch6 et de ses projections thalamiques dans les atteintes exécutives retrouvées dans la MP (Pahapill, 2000; Winn, 2006).

1.4.2.3 Possibilité d'une compensation cholinergique

Une association claire a été établie entre la sévérité de l'atteinte cholinergique cérébrale et le déclin cognitif dans la MP, qu'il soit de type MP-TCL ou MP-D (Bohnen et al., 2015; Shimada et al., 2009; van der Zee et al., 2020). Toutefois, une telle relation s'avère difficile à établir lorsqu'on considère la MP-CN, puisque la sévérité et la topographie des atteintes cholinergiques corticales semblent comparables à celles de la MP-TCL (van der Zee et al., 2022). Ceci pourrait suggérer la mise en place de mécanismes compensatoires dans la MP-CN, lesquels ne seraient pas ou plus présents dans la MP-TCL (Bohnen et al., 2015; Kim et al., 2019). La présence de mécanismes compensatoires cholinergiques a déjà été évoquée dans le passé (Bedard et al., 1998, 1999; Dubois et al., 1987) pour expliquer l'absence de troubles cognitifs chez certains patients atteints de la MP. L'administration chez ces derniers d'une dose infraliminale de scopolamine (sans effet décelable

chez le sujet sain) induisait, pendant toute la durée d'action de ce médicament anticholinergique, une MP-TCL transitoire de type dysexécutif. Cette manipulation pharmacologique n'induisait pas un tel effet chez les sujets contrôles, suggérant ainsi que la scopolamine agirait chez des patients avec une MP-CN en neutralisant ou en annihilant un processus compensateur déjà en place et qui serait de nature cholinergique (Bedard et al., 1998, 1999).

Si l'existence d'un mécanisme compensatoire cholinergique dans la MP-CN venait à être confirmée, il resterait à préciser quel système cholinergique cérébral est le plus directement impliqué. Nous savons en effet que l'atteinte des noyaux cholinergiques varie significativement parmi les maladies neurodégénératives. Par exemple, l'ensemble des systèmes cholinergiques (Ch1 à Ch6) sont touchés dans la démence à corps de Lewy (DCL) et dans la MP-D, alors que l'atteinte est limitée aux noyaux du prosencéphale basal (Ch1 à Ch4) dans la MA. Dans la MP sans démence, incluant la MP-CN et la MP-TCL, seuls les noyaux Ch5 et Ch6 semblent être significativement affectés. Braak et coll. (2003) ont montré que dans la MP, l'accumulation d' α -syn et la progression des lésions cérébrales débutent dans le tronc cérébral pour s'étendre vers les régions diencephaliques, puis télencéphaliques. On pourrait alors évoquer que la MP sans démence correspond à une sévérité moindre de la maladie, où les régions comprenant Ch1 à Ch4 ne seraient pas encore touchées. Bien que ceci pourrait rendre compte de la distinction entre les patients avec et sans démence, cette hypothèse ne permet pas d'expliquer la similitude de la dénervation cholinergique corticale observée autant chez les patients avec une MP-CN et une MP-TCL. Ceci suggère de plutôt d'examiner l'innervation cholinergique et de regarder du côté de leurs sites de projection. Cette thèse permettra d'explorer cette question en investiguant à la fois l'intégrité des noyaux cholinergiques et de leurs terminaisons.

CHAPITRE 2

PROBLÉMATIQUE, OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE RECHERCHE

2.1 Problématique de la thèse

Malgré la haute prévalence de la MP-TCL, une proportion significative de patients maintient un fonctionnement cognitif normal. On connaît toutefois mal ce qui pourrait sous-tendre une telle distinction entre MP-TCL et MP-CN, alors que la nature et la sévérité des lésions cérébrales cholinergiques et des atteintes neuropathologiques caractéristiques de la MP sont relativement similaires. Certaines études soulignent l'importance de la réserve cognitive (Hindle et al., 2016). La plasticité neuronale associée à la réserve cognitive pourrait être particulièrement efficace dans la MP-CN pour compenser le déclin cognitif qu'on observe dans la MP-TCL (Arendt et al., 1995; Matsukawa, 2018).

Plusieurs évidences cliniques et pathophysiologiques pointent vers l'implication des systèmes neurochimiques cholinergiques du cerveau pour expliquer la présence de troubles cognitifs dans la MP (Kucinski et al., 2013; Müller & Bohnen, 2013; Zarow et al., 2003). Toutefois, l'atteinte des systèmes cholinergiques touche tout autant les patients avec une MP-CN que ceux avec une MP-TCL. En effet, il est reconnu qu'une dénervation cholinergique particulièrement prononcée dans les régions corticales postérieures se produit chez ces deux types de patients (Kuhl et al., 1996; Shimada et al., 2009; van der Zee et al., 2022). Cette dénervation corticale surviendrait en l'absence d'une dégénérescence des corps cellulaires Ch4 du prosencéphale basal, tant dans la MP-CN que dans la MP-TCL (Barrett et al., 2019; Berlot et al., 2022; Grothe et al., 2021). D'autres systèmes neurochimiques ou stigmates neuropathologiques pourraient donc être impliqués dans cette distinction MP-CN et MP-TCL. Toutefois, avant d'aller dans cette direction, il importe d'explorer davantage les systèmes cholinergiques au-delà de Ch4. Bien que ceux-ci ne projettent pas vers le cortex, ils pourraient néanmoins assurer une plasticité compensatoire des lésions caractéristiques de la MP.

Dans la MP-TCL, tout comme dans la MP-CN, il existe une dégénérescence des noyaux mésopontins Ch5-Ch6 (Gai et al., 1991; Jellinger, 1988; Rinne et al., 2008). Il semble donc peu probable que les systèmes cholinergiques du tronc cérébral puissent exprimer une compensation

cholinergique. Ailleurs, les noyaux Ch1-Ch2 du prosencéphale basal sont préservés, autant dans la MP-TCL que dans la MP-CN (Gargouri et al., 2019; Schulz et al., 2018), et même dans la MP-D (Hall et al., 2014; Liu et al., 2019). Il a été évoqué que ces noyaux cholinergiques, qui innervent le complexe hippocampique, pourraient contribuer à une plasticité synaptique compensatoire en réponse à l'accumulation des agrégats d' α -syn pathologiques particulièrement abondants dans les sous-champs hippocampiques 2 et 3 de la corne d'Ammon (CA2-CA3) (Braak et al., 2003; Flores-Cuadrado et al., 2016; Liu et al., 2019; Villar-Conde et al., 2021). En effet, on retrouve des augmentations des concentrations de protéines régulant les fonctions synaptiques dans CA2-CA3 en réponse à l'accumulation d' α -syn chez des patients avec une MP (Villar-Conde et al., 2021). Des études animales ont également montré des évidences de plasticité synaptique en réponse aux agrégats d' α -syn dans l'hippocampe, comme une augmentation du métabolisme présynaptique (Froula et al., 2018) et une augmentation des niveaux de la protéine synaptophysine (Nouraei et al., 2018), impliquée dans la synaptogenèse, la formation des synapses et la libération de neurotransmetteurs (Tarsa & Goda, 2002; Valtorta et al., 2004). Ces résultats suggèrent la possibilité d'une plasticité synaptique compensatoire spécifique dans CA2-CA3. Chez les patients MP-CN, on retrouve d'ailleurs une plus forte densité de varicosités cholinergiques dans CA2, comparativement aux patients MP-TCL et MP-D (Liu et al., 2019). Outre les adaptations présynaptiques possibles, une plasticité compensatoire pourrait également être associée à des changements structurels dans CA2-CA3, en raison d'une synaptogénèse ou d'un accroissement dendritique dans ces régions (Zatorre et al., 2012). Ainsi, une plasticité compensatoire cholinergique dans CA2-CA3 chez les patients MP-CN serait susceptible de contribuer au maintien d'un fonctionnement cognitif normal malgré la progression neurodégénérative de la MP. Toutefois, il n'existe pas d'évidence directe pouvant confirmer cette hypothèse. Cette thèse se penche donc directement sur cette question.

2.2 Objectifs

Le but général de cette thèse est de mieux définir les caractéristiques des systèmes cholinergiques cérébraux chez des patients avec une MP sans démence. De façon plus spécifique, la topographie et la sévérité de la dénervation cholinergique cérébrale seront décrites et quantifiées *in vivo* chez des patients MP-TCL et MP-CN. La possibilité d'une compensation cholinergique dans la MP-CN sera explorée par la recherche d'une augmentation de l'innervation cholinergique dans des

territoires cérébraux spécifiques, en particulier dans l'hippocampe cérébral. Si une innervation cholinergique accrue est observée, il sera vérifié si ce phénomène compensatoire est associé à des changements de volume au niveau des noyaux contenant les corps cellulaires des neurones cholinergiques, ou plutôt au niveau des sites de projection des terminaisons cholinergiques. Des relations entre l'innervation cholinergique, le volume des noyaux cholinergiques et des sous-champs hippocampiques, et les performances cognitives seront aussi recherchées.

Ces objectifs pourront être atteints par des analyses comparatives et corrélationnelles conduites chez trois groupes de participants, soit 1) des participants atteints d'une MP-TCL; 2) des participants atteints d'une MP-CN, et 3) des participants volontaires sains. L'innervation cholinergique sera examinée *in vivo* à partir de l'imagerie cérébrale moléculaire utilisant la tomographie par émission de positons (TEP), couplée au radiotracer fluor-18 fluoroethoxybenzovesamicol ($[^{18}\text{F}]$ -FEOBV). La volumétrie des sous-champs hippocampiques et la morphométrie des noyaux cholinergiques du prosencéphale basal seront effectuées à partir des images cérébrales issues de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). La sélection des participants et la mesure de leurs performances cognitives seront évaluées à partir d'une batterie complète de tests neuropsychologiques et d'échelles reconnues du fonctionnement cognitif global.

Deux études distinctes et complémentaires sont incluses dans cette thèse et permettront d'atteindre les objectifs mentionnés ici. Ces deux études sont présentées ci-après dans cette thèse et constituent des articles publiés dans des revues scientifiques comprenant un comité de révision par les pairs.

2.3 Hypothèses

À partir des éléments théoriques et des évidences expérimentales ou cliniques présentés ci-haut, il nous est possible de postuler les sept hypothèses suivantes :

- 1) Comme déjà rapporté dans la littérature, une réduction de l'activité du $[^{18}\text{F}]$ -FEOBV sera observée chez les patients atteints d'une MP-CN et d'une MP-TCL par rapport aux volontaires sains, et cette réduction sera plus sévère dans les régions corticales postérieures (pariéto-temporo-occipitales);
- 2) La réduction de l'activité du $[^{18}\text{F}]$ -FEOBV sera quantitativement et topographiquement similaire entre les patients atteints d'une MP-CN et ceux atteints d'une MP-TCL;

- 3) Étant donné les mécanismes cholinergiques compensatoires présumés dans la MP-CN, l'activité du [¹⁸F]-FEOBV chez ces derniers sera plus élevée dans une ou plusieurs régions cérébrales par rapport à l'activité observée chez les volontaires sains et chez les patients avec une MP-TCL;
- 4) Parmi les régions cérébrales démontrant une augmentation de l'activité du [¹⁸F]-FEOBV, l'hippocampe cérébral, et plus particulièrement les sous-champs hippocampiques CA2-CA3, sera parmi les plus concernés;
- 5) Conformément à un mécanisme de compensation cholinergique par bourgeonnement synaptique ou par accroissement de l'innervation associé à des changements structurels aux sites de projection, un plus grand volume hippocampique est attendu chez les patients avec une MP-CN par rapport aux patients avec une MP-TCL et aux participants volontaires sains;
- 6) Considérant qu'une atrophie du prosencéphale basal semble davantage associée aux déclin des fonctions mnésiques, langagières et visuospatiales, plutôt qu'exécutives, le volume de tous les noyaux cholinergiques du prosencéphale basal (Ch1 à Ch4) sera comparable entre les patients avec une MP-CN, les patients avec une MP-TCL et les volontaires sains;
- 7) Étant donné le rôle prépondérant des systèmes cholinergiques cérébraux dans la cognition, l'activité du [¹⁸F]-FEOBV dans les régions touchées sera proportionnelle aux performances dans les échelles d'efficacité cognitive chez l'ensemble des patients avec une MP (MP-CN et MP-TCL).

CHAPITRE 3

MÉTHODOLOGIE

Cette thèse inclut deux articles publiés qui décrivent en détail les méthodes utilisées. Par conséquent, la présente section se limitera à une introduction et un sommaire sur le sujet, avec une emphase plutôt orientée vers les raisons qui ont motivé le choix des mesures et des participants.

3.1 Neuroimagerie

3.1.1 Imagerie moléculaire des systèmes cholinergiques cérébraux

Les méthodes d'imagerie moléculaire permettent de caractériser *in vivo* la densité et la distribution d'une molécule appartenant à une structure ou étant impliquée dans une fonction donnée (Ametamey et al., 2008). Au cours des deux dernières décennies, l'imagerie moléculaire a connu un essor considérable grâce à la découverte d'une multitude de ligands ciblant différents sites de liaison, normaux ou pathologiques. Lorsqu'ils sont liés à un radioisotope, ces ligands deviennent des radiotraceurs pouvant être injectés et localisés dans l'organisme à partir de la tomographie par émission monophotonique (TEMP) ou par émission de positons (TEP). Bien que la TEMP soit une méthode répandue et moins onéreuse, la TEP offre une meilleure résolution spatiale pour cartographier certains sites de liaison cérébraux.

L'imagerie TEP implique l'injection intraveineuse d'un radiotraceur, lequel se liera ultimement à une cible déterminée. Lorsque le radioisotope contenu dans le radiotraceur se désintègre dans l'organisme, il libère un positon qui entre en contact avec un électron environnant. Ces deux particules s'annihilent et génèrent une paire de photons émis très exactement à 180° l'une de l'autre, générant ainsi un rayon gamma détectable par les capteurs d'un scanner TEP. La captation de ces rayons est ensuite traitée par ordinateur et une image de la distribution et de l'intensité du signal émis par le traceur est reconstruite (Ametamey et al., 2008). Dans le cadre de cette thèse, un scanner TEP Siemens® de recherche à haute résolution (HRRT; *High-Resolution Research Tomograph*) a été utilisé. Ce type de scanner offre l'une des meilleures résolutions spatiales disponibles (~2.4 mm), il est donc particulièrement adapté à l'imagerie des petites structures cérébrales.

Plusieurs radiotraceurs TEP permettent d'étudier les systèmes cholinergiques, en ciblant par exemple l'acétylcholinestérase (AChE), l'enzyme responsable de la dégradation extracellulaire de l'acétylcholine, ou encore les récepteurs cholinergiques de type nicotinique ou muscarinique (Tiepolt et al., 2022). Ces sites de liaison offrent toutefois peu de spécificité pour localiser et quantifier l'innervation cholinergique cérébrale. En effet, les taux d'AChE sont directement influencés par l'intensité des décharges neuronales ou par l'administration exogène de médicaments anticholinergiques (Nair & Hunter, 2004; Soreq & Seidman, 2001). De même, l'AChE et les récepteurs cholinergiques se retrouvent en grande partie sur des composantes neurales non cholinergiques (Greenfield, 1991; Mesulam & Geula, 1991). Dans cette thèse, le radiotraceur utilisé est le [^{18}F]-FEOBV. Celui-ci cible le transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (TVACH), lequel se retrouve uniquement dans les terminaisons axonales des neurones cholinergiques (Gilmor et al., 1996), ce qui en fait un site de liaison relativement stable, spécifique et bien localisé.

Parmi les radiotraceurs développés pour le TVACH, le [^{18}F]-FEOBV s'est avéré optimal pour une utilisation chez l'humain avec la TEP (Landry St-Pierre, 2008; Mulholland et al., 1998; Soucy et al., 2010). Chez des sujets sains, la distribution cérébrale du [^{18}F]-FEOBV est conforme à la distribution connue des terminaisons cholinergiques (Albin et al., 2018; Okkels et al., 2023; Petrou et al., 2014). Par ailleurs, le [^{18}F]-FEOBV s'est révélé d'une grande fiabilité pour quantifier la dénervation cholinergique chez l'animal ayant subi des lésions spécifiques du noyau Ch4 du prosencéphale basal (Parent et al., 2012) ou du noyau mésopontin Ch5 (Cyr et al., 2015), ainsi que chez des patients atteints de TCL (Xia et al., 2022), de trouble idiopathique du comportement en sommeil paradoxal (TiCSP) (Bedard et al., 2019) ou de maladies neurodégénératives affectant les systèmes cholinergiques, tels que la MA (Aghourian et al., 2017), la MP (van der Zee et al., 2020) et la DCL (Nejad-Davarani et al., 2019). Le [^{18}F]-FEOBV constitue donc le meilleur radiotraceur connu à ce jour pour quantifier l'innervation cholinergique cérébrale, et il a été utilisé ici pour caractériser les patients atteints d'une MP-CN et d'une MP-TCL sur le plan cholinergique.

Dans cette thèse, l'activité du [^{18}F]-FEOBV a été quantifiée à partir du ratio de la valeur de fixation normalisée (SUV_R; *standardized uptake value ratio*). Le SUV_R représente l'activité spécifique du traceur par rapport à son activité non spécifique dans une région de référence. Il a été déterminé que la région de référence optimale pour le [^{18}F]-FEOBV est la substance blanche supratentorielle

(Aghourian et al., 2017; Nejad-Davarani et al., 2019), une région où les concentrations cérébrales du TVACH sont les plus faibles (Arvidsson et al., 1997; Gilmore et al., 1996). Techniquement, les images TEP exprimées en SUVR s'obtiennent en normalisant d'abord les images en fonction de la dose de traceur injectée et du poids du participant, ce qui transforme l'activité brute du [¹⁸F]-FEOBV en valeur de fixation normalisée (SUV; *standardized uptake value*). Ensuite, chaque voxel est divisé par la valeur SUV moyenne de la région de référence, ce qui permet d'obtenir les valeurs SUVR représentant l'activité spécifique du [¹⁸F]-FEOBV.

3.1.2 Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM structurelle constitue la méthode d'imagerie cérébrale offrant la meilleure résolution anatomique. Pour cette raison, cette technologie a été utilisée pour effectuer la coregistration des images TEP, ce qui permet une localisation spatiale précise du signal [¹⁸F]-FEOBV. Par ailleurs, les images IRM ont aussi permis de mesurer avec précision le volume des noyaux cholinergiques du prosencéphale basal, de même que le volume des sous-champs hippocampiques innervés par les fibres cholinergiques.

Dans ce projet, nous avons utilisé un scanner IRM structurel Siemens® MAGNETOM Prisma 3T, avec une séquence d'acquisition 3D *magnetization-prepared rapid gradient-echo* (MP-RAGE) pondérée en T1 (Brant-Zawadzki et al., 1992; Jack Jr. et al., 2008), d'une taille de voxel isotropique de 1 mm. Cette séquence d'acquisition de haute résolution est relativement courte (≈ 7 minutes) et permet d'obtenir une qualité d'image suffisante pour effectuer l'étape de coregistration et la quantification volumique des noyaux du prosencéphale basal et des sous-champs de l'hippocampe.

3.1.2.1 Segmentation de l'hippocampe

L'hippocampe est composé de plusieurs segments anatomiques compacts qui comprennent les quatre sous-champs de la corne d'Ammon (CA1, CA2, CA3 et CA4), le gyrus denté (GD), le *stratum radiatum*, *lacunosum* et *moleculare* (SRLM) et le subiculum (voir Figure 3.1). Ces sous-régions sont connues pour être impliquées de manière sélective et non uniforme dans plusieurs fonctions cognitives (Genon et al., 2021; Lisman et al., 2017), ce qui prend une importance particulière dans une étude centrée sur la cognition de la MP. Brièvement, il est suggéré que le GD et CA3 soient impliqués dans la différenciation et la séparation des représentations mnésiques, ce

qui permettrait de limiter l'interférence entre des traces similaires (Kim et al., 2017; O'Reilly & McClelland, 1994; Yassa & Stark, 2011). CA3 serait également impliqué dans la complétion des représentations par la réactivation de schémas passés (McClelland et al., 1995; Treves & Rolls, 1992). CA1 semble ensuite comparer les souvenirs réintégrés dans CA3 à l'expérience actuelle pour détecter la nouveauté ou les incohérences (Cheng, 2013; O'Reilly & McClelland, 1994). CA2, quant à lui, serait associé à la mémoire sociale (Hitti & Siegelbaum, 2014), en plus de jouer un rôle dans le traitement de la saillance et de l'ordre temporel (Lehr et al., 2021). De plus, il est avancé que CA2 contribuerait à la propagation du signal entre CA3 et CA1, régulant ainsi le traitement de l'information dans l'hippocampe (Sekino & Shirao, 2007). Le subiculum, en tant que région de sortie, intégrerait finalement les différentes informations pour les relayer au cortex. Si ces sous-champs sont surtout étudiés pour leurs rôles dans la mémoire, on reconnaît néanmoins leurs implications dans des fonctions cognitives plus larges et de plus hauts niveaux (Palombo et al., 2015; Sheldon et al., 2011; Zeithamova et al., 2012).

Figure 3.1 Localisation anatomique des différents sous-champs de l'hippocampe sur une coupe histologique coronale d'un sujet humain

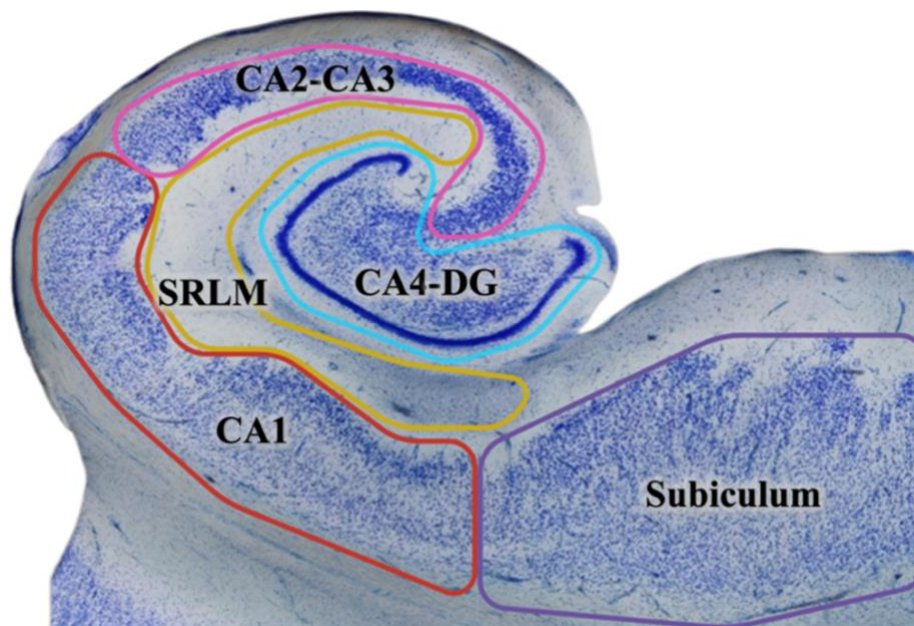


Image adaptée de Montero-Crespo et al. (2020), libre de droits.

La méthode la plus fiable pour segmenter l'hippocampe en ses sous-champs est d'effectuer une segmentation manuelle à partir d'une évaluation visuelle. Toutefois, cette procédure repose sur la morphologie et la position relative de l'hippocampe par rapport aux structures cérébrales voisines,

ce qui rend la reproductibilité de cette méthode particulièrement faible, en plus d'être sensible au biais subjectif. Aussi, les faibles contrastes retrouvés dans l'hippocampe et l'absence de frontières facilement identifiables rendent la tâche particulièrement longue et laborieuse, même pour un évaluateur expérimenté. Il n'y a d'ailleurs pas de consensus clair sur le protocole de segmentation manuelle idéal (Konrad et al., 2009; Nestor et al., 2013), bien que des critères consensuels soient en cours de développement (Olsen et al., 2019).

Il est également possible de procéder à une segmentation automatique de l'hippocampe à partir d'algorithmes programmés. Cette approche automatique permet une segmentation plus objective et plus rapide. Les principales méthodes de segmentation automatique reposent sur de multiples atlas définis manuellement, ce qui permet d'augmenter la fiabilité de la segmentation malgré les variabilités anatomiques inter-sujets (Aljabar et al., 2009; Dill et al., 2015). Cependant, certaines limitations inhérentes à l'IRM peuvent entraver le processus de segmentation automatique, telles que l'effet de volume partiel et l'inhomogénéité des contrastes. L'effet de volume partiel reflète un manque de contraste suffisant dans des régions aussi petites et finement détaillées que les sous-champs hippocampiques, en raison de la résolution limitée de l'appareil IRM. Ainsi, deux sous-champs distincts pourraient être inclus dans un même voxel en raison du mélange des intensités du signal (Billot et al., 2020). Par ailleurs, l'inhomogénéité des contrastes peut aussi entraîner une variation de l'intensité des voxels dans un même tissu censé être homogène (Vovk et al., 2007).

Considérant les avantages et les limites associés aux approches manuelles et automatiques, la méthode de segmentation retenue dans ce projet de thèse est une méthode hybride combinant une segmentation automatique multi-atlas, et un ajustement manuel subséquent, effectué par deux évaluateurs indépendants. Pour la segmentation automatique, l'algorithme *Multiple Automatically Generated Templates Brain* (MAGeT-Brain) configuré avec la bibliothèque d'atlas de Winterburn et coll. (2013) a été utilisé. Ces atlas sont issus de la segmentation manuelle *in vivo* de l'hippocampe de cinq sujets humains (2H/3F; âge moyen de 37 ans) en cinq sous-champs : CA1, CA2-CA3, CA4-GD, SRLM et subiculum (Winterburn et al., 2013) (voir Figure 3.2).

Figure 3.2 Visualisation 3D de l'atlas hippocampique de Winterburn et coll. (2013) et superposition sur une image IRM pondérée en T1 en coupe sagittale d'un sujet

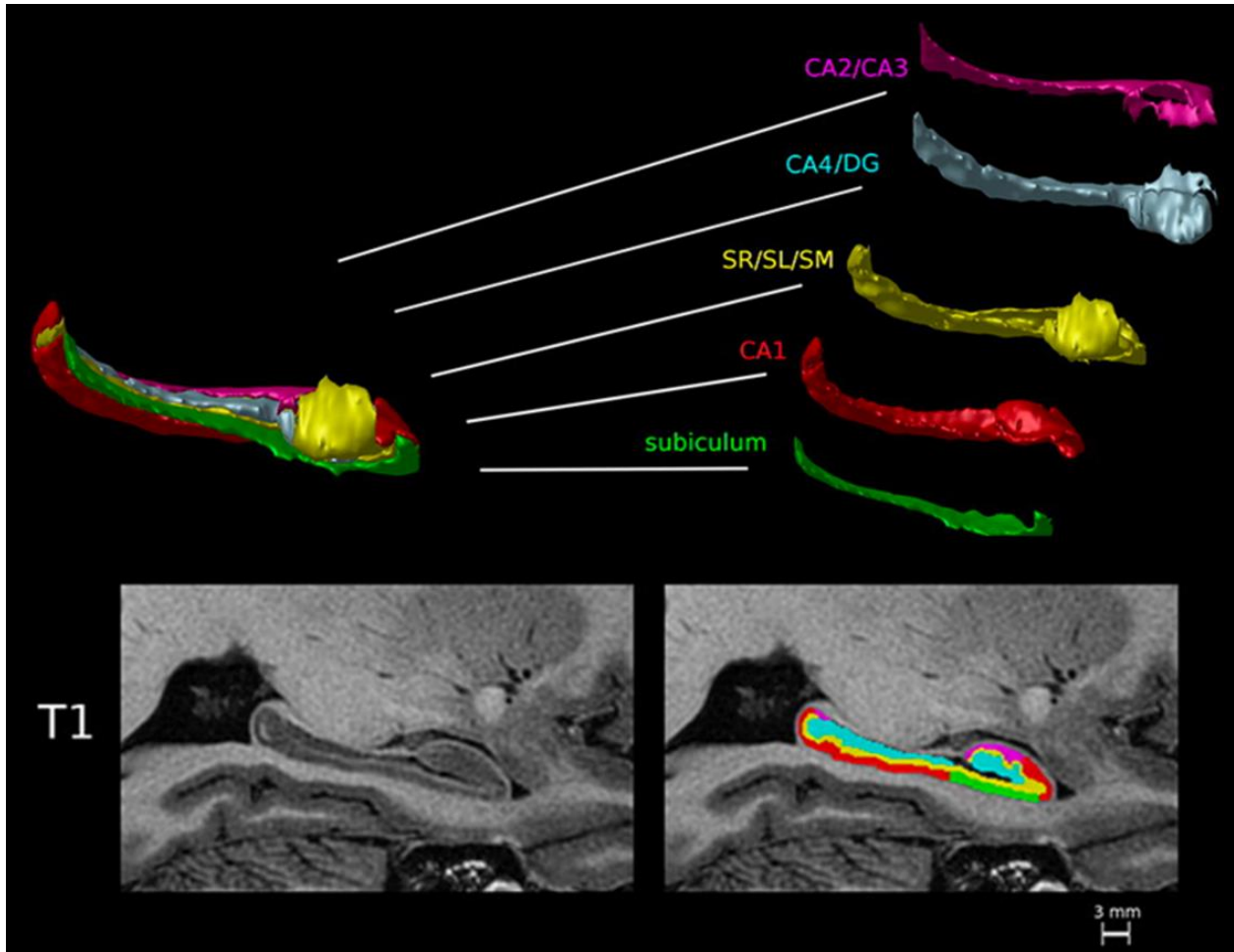


Image provenant de NeuroImage, 74, J. L. Winterburn, J. C. Pruessner, S. Chavez, M. M. Schira, N. J. Lobaugh, A. N. Voineskos, M. M. Chakravarty, A novel in vivo atlas of human hippocampal subfields using high-resolution 3T magnetic resonance imaging, 254-265, Copyright (2013), reproduite avec l'autorisation d'Elsevier (License #5771500866813).

L'étude de validation de l'algorithme MAGeT-Brain avec les atlas de Winterburn et coll. (2013) a confirmé la fiabilité de cet algorithme pour la segmentation hippocampique d'images IRM pondérées en T1 et de résolution semblable à celle utilisée dans ce projet de thèse (Pipitone et al., 2014). D'ailleurs, MAGeT-Brain s'est montré efficace pour différentes résolutions d'images, types de séquence IRM et champs magnétiques (1.5T et 3T), et diverses populations (adultes sains, âgés, psychotiques, TCL et MA). L'algorithme fonctionne aussi bien, voire mieux, que les autres protocoles de segmentation automatique couramment utilisés (ex. FreeSurfer, FSL FIRST, MAPER). MAGeT-Brain est d'ailleurs plus conservateur dans l'estimation du volume hippocampique que les segmentations faites par FreeSurfer et FSL FIRST, qui ont tendance à surestimer les grands hippocampes, et à sous-estimer les plus petits (Pipitone et al., 2014). Ainsi,

MAGeT-Brain s'avère être un des meilleurs algorithmes de segmentation automatique pour segmenter les hippocampes de sujets âgés ou atteints de maladies neurodégénératives, chez qui les hippocampes sont généralement plus petits.

Dans cette thèse, la validation manuelle réalisée après la segmentation automatique de MAGeT-Brain a permis de limiter les désalignements et les sur- ou sous-estimations de taille des sous-champs hippocampiques. Cette validation manuelle reposait sur le protocole de segmentation de Winterburn et coll. (2013), lequel est particulièrement détaillé et présente une très bonne fiabilité intra-évaluateur (κ de Dice : 0.64-0.91) (Winterburn et al., 2013). L'utilisation d'une approche hybride automatique-manuelle a ainsi permis d'améliorer la qualité des segmentations et de profiter des avantages associés aux deux méthodes de segmentation de l'hippocampe. Le volume en mm^3 de ces segmentations a été extrait chez chaque participant en calculant le nombre absolu de voxels dans chaque sous-champ hippocampique.

3.1.2.2 Volumétrie du prosencéphale basal

Une des premières méthodes développées pour quantifier *in vivo* le volume des noyaux cholinergiques du prosencéphale basal reposait sur la délimitation manuelle. La commissure blanche antérieure était utilisée comme point de repère anatomique par des évaluateurs expérimentés pour circonscrire chacun des noyaux cholinergiques sur la base des contrastes IRM (George et al., 2011; Hanyu et al., 2002). Or, en plus de représenter une tâche fastidieuse, longue et sujette aux biais subjectifs, les noyaux cholinergiques du prosencéphale basal ont des frontières floues et difficilement identifiables, même sur des images IRM de très haute résolution. Par exemple, les neurones de Ch4 se confondent avec les fibres de la matière blanche adjacente, et il n'y a pas de repère visuel clair délimitant les noyaux septaux médians (Ch1), des noyaux verticaux (Ch2) et horizontaux (Ch3) de la bande diagonale de Broca (Mesulam et al., 1983b). De plus, à l'intérieur même de ces noyaux, il demeure impossible de distinguer les neurones cholinergiques des autres types de neurones à partir d'une simple visualisation IRM. À cet effet, mentionnons que la proportion de neurones cholinergiques est hautement variable dans les différents noyaux du prosencéphale basal (Henny & Jones, 2008; Mesulam et al., 1983b). Bien que 90% des neurones du NbM soient cholinergiques, cette proportion est réduite à 70% dans le noyau vertical de la bande diagonale de Broca et à seulement 10% dans les noyaux du septum médian (Mesulam et al., 1983b).

Ainsi, la délimitation manuelle des différents noyaux cholinergiques du prosencéphale basal est une mesure approximative et peu spécifique pour évaluer la densité des neurones cholinergiques.

Il est toutefois possible d'utiliser des atlas probabilistes du prosencéphale basal dans un espace stéréotaxique de référence pour cartographier sur des images IRM les noyaux contenant des neurones cholinergiques. Ces atlas reposent généralement sur une combinaison d'images IRM et de coupes histologiques post-mortem (Kilimann et al., 2014; Teipel et al., 2005; Zaborszky et al., 2008). Le volume des différents noyaux cholinergiques obtenu est ainsi plus fiable que celui basé sur une simple délimitation IRM. Dans ce projet de thèse, l'atlas stéréotaxique de Zaborszky et coll. (2008) a été utilisé (voir Figure 3.3). Cet atlas repose sur les cartes cytoarchitectoniques post-mortem du prosencéphale basal de dix sujets humains (5H/5F; âge moyen de 65 ans). Les noyaux cholinergiques ont été délimités manuellement selon la nomenclature Ch1-Ch4 de Mesulam (Mesulam et al., 1983b) et des cartes probabilistes ont été générées séparément pour quatre groupes de neurones cholinergiques (Ch1-Ch2, Ch3, Ch4a-i, Ch4p). Dans ce projet de thèse, ces atlas ont été utilisés pour comparer la densité de matière grise dans chacun de ces groupes de neurones cholinergiques entre les volontaires sains, les patients MP-CN et les patients MP-TCL. Le volume de chaque subdivision du prosencéphale basal a été calculé en utilisant la méthode de morphométrie basée sur le voxel (VBM; *voxel-based morphometry*). Cette méthode consiste à normaliser spatialement les images IRM de chaque participant dans un même espace stéréotaxique, à segmenter la matière grise, la matière blanche et le liquide céphalo-rachidien, et à ensuite faire le lissage (*smoothing*) de ces segments. La densité de matière grise dans les régions d'intérêt peut ensuite être extraite pour chaque participant. Bien qu'on suppose que les valeurs extraites reflètent la densité neuronale brute, ces volumes ne réfèrent pas directement à la densité de cellules, telle que mesurée par des méthodes cytoarchitectoniques (Ashburner & Friston, 2000; Mechelli et al., 2005). Cette méthode permet néanmoins de mettre en évidence et de quantifier l'atrophie d'une région, bien qu'elle ne permette pas de déterminer si les changements observés sont attribuables à une mort cellulaire, une modification de la taille ou de la forme des neurones, ou des altérations synaptiques.

Figure 3.3 Atlas probabilistes de Zaborszky et coll. (2008) dans l'espace anatomique de l'Institut neurologique de Montréal

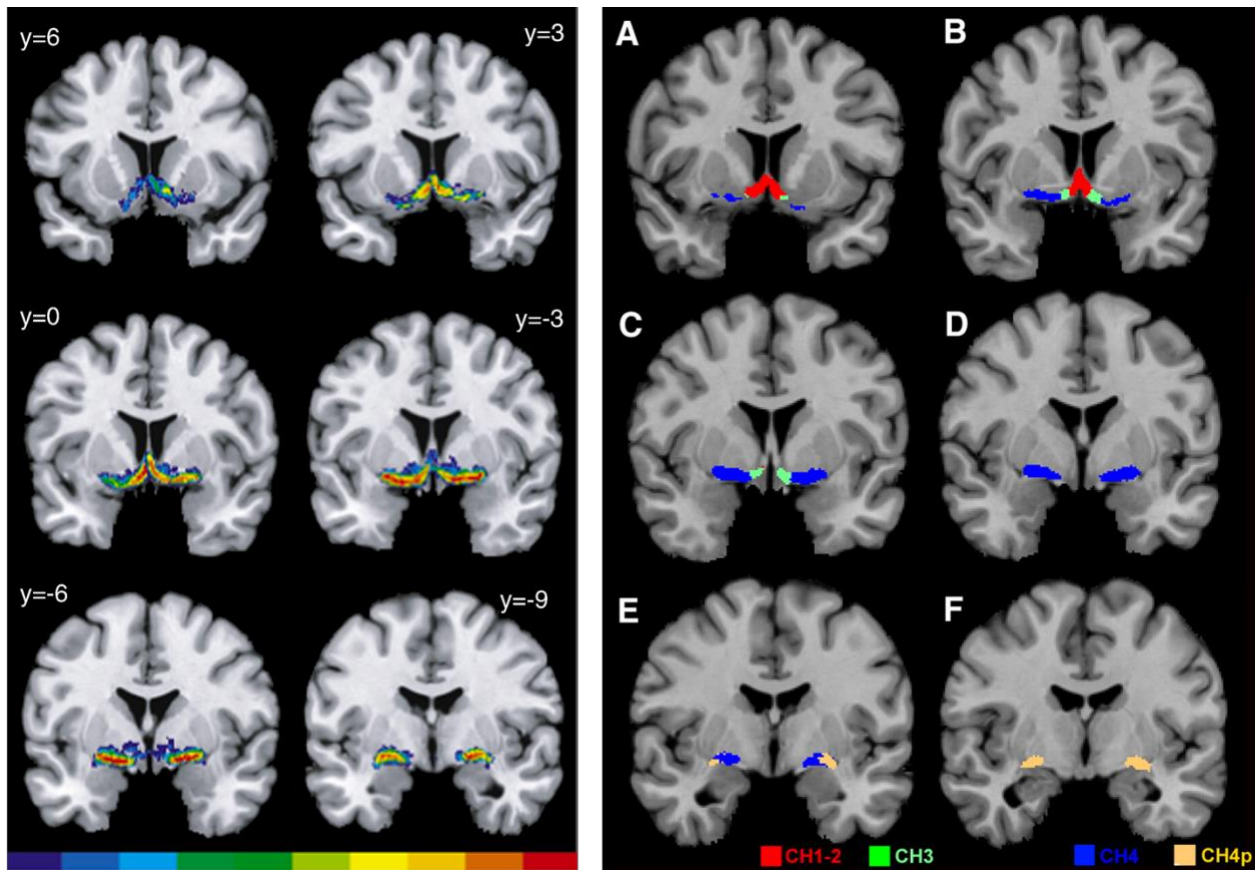


Image de gauche : cartes probabilistes montrant l'ensemble des groupements Ch, sans division. La fréquence de chevauchement de la structure anatomique réelle dans l'échantillon de dix cerveaux est codée selon l'échelle de couleur sous la figure, d'un seul cerveau (bleu) aux dix cerveaux (rouge). Les coordonnées y indiquent la distance rostro-caudale en mm par rapport à la commissure antérieure.

Image de droite : cartes de probabilité maximale de chaque groupement Ch, où chaque voxel est assigné au compartiment cytoarchitectonique qui a montré le plus grand chevauchement parmi les dix cerveaux examinés. Les coordonnées A à F indiquent la position rostro-caudale relative (A, rostral; F, caudal).

Images provenant de NeuroImage, 42(3), L. Zaborszky, L. Hoemke, H. Mohlberg, A. Schleicher, K. Amunts, and K. Zilles, Stereotaxic probabilistic maps of the magnocellular cell groups in human basal forebrain, 1127-1141, Copyright (2008), reproduites avec l'autorisation d'Elsevier (License #5771510092041).

3.2 Recrutement et sélection des participants

Les critères d'inclusion et d'exclusion pour tous les participants à ce projet étaient les suivants : être un homme ou une femme, âgé de 55 à 85 ans, sans histoire actuelle ou antérieure d'alcoolisme, de chirurgie stéréotaxique, d'exposition prolongée à des substances toxiques ou de conditions médicales pouvant causer des troubles persistants du mouvement ou du fonctionnement cognitif. Les participants ne devaient pas non plus présenter de syndrome parkinsonien atypique ou un profil de troubles cognitifs sévères de type DCL, MA, ou autre. De plus, aucun des participants ne devait

présenter des perturbations atypiques de la marche ou de la posture non liées à la MP, des dyskinésies induites par lévodopa, ou une dépression majeure telle que définie par la cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5; *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*) et un score ≥ 5 à l'échelle de dépression gériatrique à 15 items (GDS-15; *Geriatric Depression Scale, Short Version*). La prise de toutes médications anticholinergiques ou susceptibles d'interférer avec les mouvements ou la cognition (autres qu'un traitement dopaminergique) était également un critère d'exclusion. Finalement, les participants atteints de la MP devaient répondre à des critères d'inclusion additionnels, incluant un diagnostic de MP idiopathique confirmé avec plus de 50% de certitude par le neurologue traitant, et être à un stade d'incapacité motrice modérée ou modérée-sévère (II ou III sur l'échelle de H&Y).

Les participants atteints d'une MP ont été recrutés durant l'année 2017-2018 à partir d'un registre de volontaires du Réseau Parkinson Québec (RPQ). Le RPQ est un organisme qui permet de mettre en lien les chercheurs, les cliniciens et les patients atteints de la MP souhaitant participer à des études sur la maladie et ayant déjà donné leur accord pour être contactés par des équipes de recherche (Gan-Or et al., 2020). Les exigences de notre étude étaient spécifiées au préalable au RPQ, qui fournissait ensuite des listes de participants potentiels répondant à nos critères. L'information incluse avec ces listes de participants potentiels comprenait plusieurs données sociodémographiques et cliniques, telles que l'âge, le sexe, le niveau de scolarité, l'histoire médicale antérieure et une cotation de la sévérité de la MP sur l'échelle de H&Y. Les patients éligibles ont ensuite été contactés par téléphone pour une entrevue semi-structurée, afin de vérifier leur intérêt à participer à l'étude et la concordance de leur condition clinique avec les critères d'inclusion et d'exclusion du projet. Dans un deuxième temps, chaque participant potentiel a été convoqué à une rencontre pour une évaluation neuropsychologique complète de dépistage (voir Tableau 3.1) d'une durée de deux heures. Le but de cette rencontre était d'éliminer la présence de démence ou de dépression, et d'établir le profil cognitif du participant, permettant ainsi une assignation à l'un des deux groupes expérimentaux (MP-CN ou MP-TCLe; voir Tableau 3.2). Les critères de sélection pour les participants du groupe MP-TCLe sont basés sur les critères de niveau II définis par la MDS pour le diagnostic de la MP-TCL (Litvan et al., 2012) (voir Annexe A). La nature des tests et des échelles psychométriques utilisés au cours de l'évaluation neuropsychologique de dépistage a permis de sélectionner et de retenir six patients avec une MP-

CN et six patients avec une MP-TCL à forte prédominance de troubles exécutifs (MP-TCLe) (voir Tableau 3.2). Ces patients ont été appariés pour l'âge et le niveau de scolarité avec six volontaires sains. La Figure 3.4 illustre l'ensemble de ce processus de sélection.

Tableau 3.1 Liste des échelles et des tests utilisés lors de l'évaluation neuropsychologique de dépistage des participants avec une MP

Domaine évalué	Nom des tests		
Symptômes dépressifs	Échelle de dépression gériatrique à 15 items (GDS-15)		
Cognition globale	Échelle de démence de Mattis – 2 ^e édition (DRS-2)		
Habilités langagières	Test de dénomination de Boston	Sous-test Similarité de la batterie WAIS-IV	Sous-test Compréhension de la batterie WAIS-IV
Habilités visuospatiales	Sous-test Silhouettes de la batterie VOSP	Copie de la Figure de Rey	Test de jugement d'orientation de lignes
Mémoire	15 mots de Rey	Rappel immédiat de la Figure de Rey	
Fonctionnement exécutif	TMT	Fluence verbale d'alternance phonémique/sémantique	Sous-test Séquence Lettres-Chiffres de la batterie WAIS-III

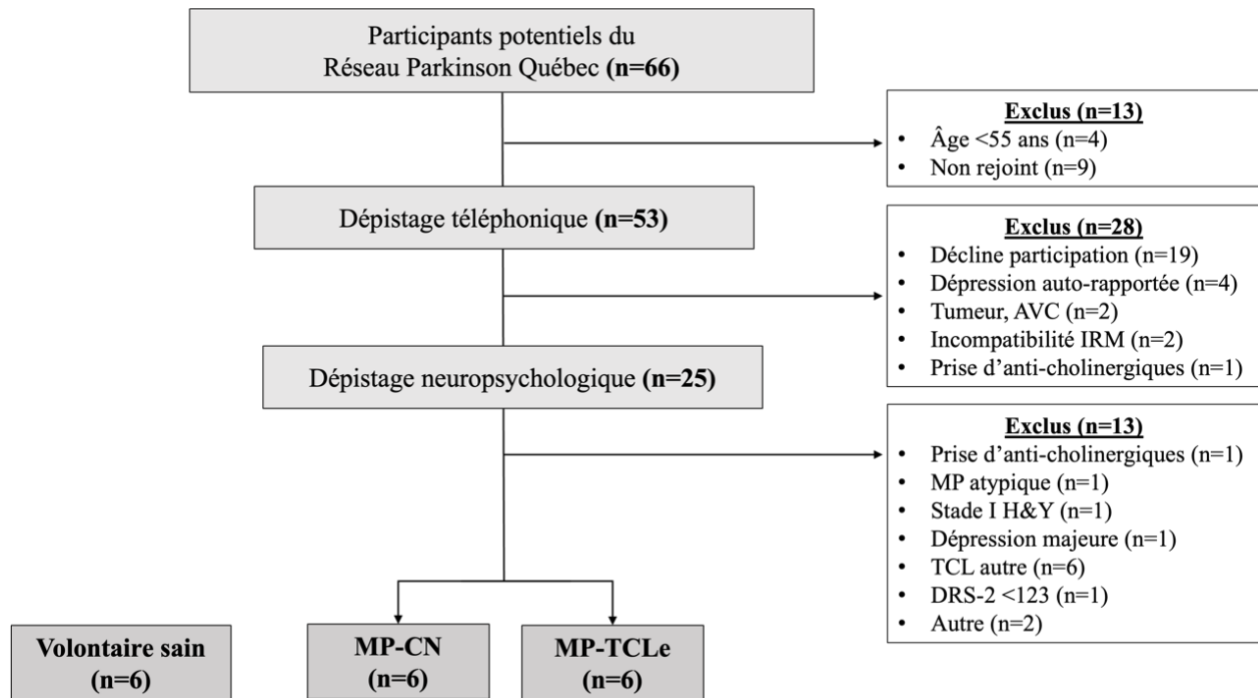
TMT : Test des tracés (*Trail Making Test*); VOSP : Batterie de perception visuelle des objets et de l'espace (*Visual Object and Space Perception Battery*); WAIS-III : Troisième édition de l'Échelle d'intelligence de Wechsler (*Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition*); WAIS-IV : Quatrième édition de l'Échelle d'intelligence de Wechsler (*Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition*)

Tableau 3.2 Profil cognitif requis chez les participants assignés au groupe MP-CN et MP-TCLe

Groupe MP-CN
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Absence de plaintes cognitives subjectives altérant le fonctionnement quotidien ▪ Absence de déficits cognitifs, objectivée par l'évaluation neuropsychologique : <ul style="list-style-type: none"> - DRS-2 ($\geq 138/144$) - Scores se situant à l'intérieur des normes à l'ensemble des tests neuropsychologiques
Groupe MP-TCLe
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plaintes cognitives rapportées par le patient, un proche ou le clinicien traitant; ▪ Les déficits cognitifs n'altèrent pas de façon significative les activités simples de la vie quotidienne; ▪ Atteinte cognitive confirmée sur l'échelle DRS-2: <ul style="list-style-type: none"> - Score total inférieur au seuil normal ($\leq 138/144$); - Score total supérieur au seuil de démence ($\geq 122/144$) ▪ L'un des profils dysexécutifs suivants, établi lors de l'évaluation neuropsychologique de dépistage : <ol style="list-style-type: none"> a) Déviation d'au moins 1.5 écart-type sous la normale dans deux tests de fonctionnement exécutif; b) Déviation d'au moins 1.5 écart-type sous la normale dans un des tests de fonctionnement exécutif, avec un déficit en rappel immédiat, mais pas en reconnaissance au test des 15 mots de Rey; c) Déviation d'au moins 1.5 écart-type sous la normale dans un des tests de fonctionnement exécutif, avec un déficit visuospatial au sous-test Silhouettes de la VOSP et/ou la copie de la Figure de Rey, mais pas au test de jugement d'orientation de lignes.

DRS-2 : Échelle de démence de Mattis – 2^e édition (*Dementia Rating Scale-Second Edition*); MP-CN : maladie de Parkinson avec cognition normale; MP-TCLe : maladie de Parkinson avec trouble cognitif léger de type exécutif; VOSP : Batterie de perception visuelle des objets et de l'espace (*Visual Object and Space Perception Battery*)

Figure 3.4 Processus de sélection des participants



AVC : accident vasculaire cérébral; DRS-2 : Échelle de démence de Mattis – 2^e édition (*Dementia Rating Scale-Second Edition*); H&Y : Hoehn & Yahr; IRM : imagerie par résonance magnétique; MP : maladie de Parkinson; MP-CN : maladie de Parkinson avec cognition normale; MP-TCLe : maladie de Parkinson avec trouble cognitif léger de type exécutif; TCL : trouble cognitif léger

À la suite de leur inclusion dans l'étude, les participants des groupes MP-CN et MP-TCLe ont été convoqués pour une demi-journée au centre d'imagerie cérébrale McConnell de l'Institut neurologique de Montréal. En plus des examens IRM et TEP qui ont été effectués à ce moment, deux échelles cognitives et une échelle motrice ont également été administrées. Les échelles cognitives incluaient l'Échelle d'évaluation des fonctions cognitives de la maladie de Parkinson (PD-CRS; *Parkinson's Disease – Cognitive Rating Scale*) et l'Évaluation cognitive de Montréal (MoCA : *Montreal Cognitive Assessment*). Finalement, l'évaluation motrice a été effectuée à partir de la troisième section de l'Échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson (UPDRS-III; *Unified Parkinson's Disease Rating Scale-Part III*).

CHAPITRE 4

PREMIER ARTICLE – LA COGNITION NORMALE DANS LA MALADIE DE PARKINSON
POURRAIT IMPLIQUER UNE COMPENSATION CHOLINERGIQUE HIPPOCAMPIQUE :
UNE ÉTUDE EXPLORATOIRE D’IMAGERIE TEP AVEC LE [¹⁸F]-FEOBV

(Article publié dans *Parkinsonism and Related Disorders*, 2021, 91: 162-166)

doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.09.018

NORMAL COGNITION IN PARKINSON'S DISEASE MAY INVOLVE HIPPOCAMPAL
CHOLINERGIC COMPENSATION: AN EXPLORATORY PET IMAGING STUDY WITH
[¹⁸F]-FEOBV

Camille Legault-Denis^{a,b}, Meghmik Aghourian^{a,b}, Jean-Paul Soucy^{b,d}, Pedro Rosa-Neto^{b,c}, Alain
Dagher^b, Étienne Aumont^{a,b}, Rebekah Wickens^{a,b}, Marc-André Bedard^{a,b,c}

^aNeuroQAM Research Centre, Université du Québec à Montréal (UQAM), Canada

^bMcConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, Canada

^cMcGill Centre for Studies in Aging, Douglas Mental Health University Institute, Canada

^dPERFORM Research Centre, Concordia University, Canada

Keywords: Acetylcholine; Cognition; FEOBV; Mild cognitive impairment; PET imaging

4.1 Résumé du premier article

Contexte : Une dégénérescence cholinergique sévère se produit dans la maladie de Parkinson (MP) et on suppose que cette atteinte joue un rôle primordial dans le déclin cognitif associé à la maladie. Bien que des dénervations cholinergiques soient retrouvées chez les patients atteints de la MP, les performances cognitives restent normales chez la plupart d'entre eux, ce qui suggère l'existence de mécanismes compensatoires.

Objectif : Cette étude exploratoire vise à vérifier si la cognition normale dans la MP peut impliquer des caractéristiques distinctives des systèmes cholinergiques cérébraux.

Méthode : Après l'évaluation neuropsychologique approfondie de 25 patients atteints de la MP, 12 d'entre eux ont été sélectionnés et répartis équitablement entre un groupe de patients cognitivement normaux (MP-CN) et un groupe de patients atteints d'un trouble cognitif léger (MP-TCL). Chaque groupe a été comparé à des volontaires sains appariés, sur des échelles cognitives standardisées (MoCA, PD-CRS) et sur l'imagerie TEP avec le [¹⁸F]-FEOBV, une mesure sensible à la densité de l'innervation cholinergique cérébrale.

Résultats : Des réductions de l'activité du [¹⁸F]-FEOBV ont été observées dans le groupe MP-CN et MP-TCL, les valeurs les plus faibles étant retrouvées dans les zones corticales postérieures. Cependant, dans le groupe MP-CN, mais pas dans le groupe MP-TCL, une augmentation bilatérale significative de l'activité du [¹⁸F]-FEOBV a été localisée dans l'hippocampe, exclusivement. Des corrélations significatives ont été observées entre les performances cognitives et l'activité du [¹⁸F]-FEOBV dans l'hippocampe.

Conclusion : Ces résultats suggèrent une régulation compensatoire de l'innervation cholinergique dans l'hippocampe chez les sujets MP-CN, qui pourrait être à l'origine des performances cognitives normales malgré la dénervation cholinergique corticale dans d'autres régions.

4.2 Abstract

Background: Severe cholinergic degeneration is known to occur in Parkinson's disease (PD) and is thought to play a primary role in the cognitive decline associated with this disease. Although cholinergic losses occur in all patients with PD, cognitive performance remains normal for many of them, suggesting compensatory mechanisms in those.

Objectives: This exploratory study aimed at verifying if normal cognition in PD may involve distinctive features of the brain cholinergic systems.

Methods: Following extensive neuropsychological screening in 25 patients with PD, 12 were selected and evenly distributed between a cognitively normal (PD-CN) group, and a mild cognitive impairment (PD-MCI) group. Each group was compared with matched healthy volunteers (HV) on standardized cognitive scales (MoCA, PDCRS), and PET imaging with [^{18}F]-FEOBV, a sensitive measurement of brain cholinergic innervation density.

Results: [^{18}F]-FEOBV uptake reductions were observed in PD-CN as well as in PD-MCI, with the lowest values located in the posterior cortical areas. However, in PD-CN but not in PD-MCI, there was a significant and bilateral increase of [^{18}F]-FEOBV uptake, exclusively located in the hippocampus. Significant correlations were observed between cognitive performance and hippocampal [^{18}F]-FEOBV uptake.

Conclusion: These findings suggest a compensatory upregulation of the hippocampal cholinergic innervation in PD-CN, which might underlie normal cognitive performances in spite of cortical cholinergic denervation in other regions.

4.3 Introduction

Prevalence of mild cognitive impairment (MCI) in Parkinson's disease (PD) is estimated at 40% (Baiano et al., 2020) and is considered as the principal risk factor for developing dementia (Nicoletti et al., 2019). Even in PD patient with normal cognition, it is estimated that 33% will develop MCI after two years (Nicoletti et al., 2019), and 60% will reach this stage within 3 to 5-year after diagnosis (Broeders et al., 2013). The MCI profiles may involve single or multiple cognitive domains including memory, language or visuospatial abilities, although executive dysfunctions are almost always at the forefront (Caviness et al., 2007).

Multiple brain neurochemical systems are known to be affected in PD, but cholinergic degeneration is considered as a key factor of the cognitive decline. For example, molecular imaging of the acetylcholinesterase (AChE) brain activity, as measured with [^{11}C]-MP4A or with [^{11}C]-PMP, has shown a 29.7% uptake reduction in the whole cerebral cortex of PD patients with dementia (PDD), while in non-demented PD patients, the reduction was much lower at 10.7%, and mostly located in the posterior cortical areas (Hilker et al., 2005b; Müller et al., 2015). A significant correlation was also observed between cholinergic losses and the cognitive performances in non-demented PD patients (van der Zee et al., 2020). However, non-demented PD is an ambiguous concept referring to an heterogeneous clinical population, which does not distinguish between cognitively normal PD (PD-CN) and PD with MCI (PD-MCI), so that the cholinergic status of these subpopulations has yet to be clearly delineated. Indeed, normal cognition in PD-CN is not fully concordant with the view that cortical cholinergic denervation occurs in all patients with PD, irrespective of their cognitive status (Hall et al., 2014). Cognitive reserves and other compensatory mechanisms have been suggested as a functional explanation of normal cognitive performances in PD-CN (Hindle et al., 2016), with increased activation of the residual cholinergic systems having been proposed as a potential underlying substratum (Matsukawa, 2018). However, there is currently no direct evidence supporting such a view.

In the present exploratory study, brain cholinergic innervation density was characterized in both PD-CN and PD-MCI, using PET imaging with [^{18}F]-FEOBV. This radiotracer is known for its high binding affinity and selectivity for the vesicular acetylcholine transporter (VACHT) and may be

considered as the best in vivo surrogate marker of the density of cholinergic nerve terminals as it appears to be insensitive to changes in acetylcholine metabolism (Mulholland et al., 1998).

4.4 Methods

4.4.1 Subjects

Twenty-five participants with a diagnosis of PD without dementia or depression were recruited from the Quebec Parkinson Network registry, using the “UK brain bank diagnostic criteria” (Gan et al., 2020). A history of stroke, head injury, substance abuse, neurosurgery or any other medical or psychiatric condition that may affect cognition or movement was considered as exclusion criteria.

Because PD without dementia is a heterogeneous condition associated with multiple cognitive profiles, an extensive neuropsychological screening was required to select patients without any evidence of cognitive deficits (PD-CN) and those with dysexecutive single domain MCI (PD-MCI); (See the online supplemental material for the list of neuropsychological tests). Following this screening procedure, six PD-MCI and six PD-CN patients were selected to participate to this study. Diagnosis of PD-MCI was based on the MDS task force level I criteria (Litvan et al., 2012), with a Mattis Dementia Rating Scale-2 (MDRS-2) total score lower than the normal cut-off value (<138/144), but higher than the dementia cut-off value (>123/144). A level II single domain profile with prominent executive deficits had to be present in all patients with a PD-MCI, based on the neuropsychological screening tests (See the online supplemental material for the dysexecutive profile criteria).

Both PD-CN and PD-MCI participants were matched for motor disability on the Hoehn & Yahr scale, as well as for disease duration and age at disease onset. The participants of the two PD subgroups were also matched for age and education with six healthy volunteers (HV), raising the total sample size to 18, which correspond to the required statistical power as based on similar studies performed with [¹⁸F]-FEOBV in neurodegenerative diseases (Aghourian et al., 2017; Bedard et al., 2019). The HV group was recruited from advertisements in the community and did not present any medical or psychiatric conditions. None of the 18 participants were taking medication known to affect central cholinergic transmission.

This study was approved by the UQAM and McGill University Research Ethics Boards, covering all the authors and their affiliated hospitals. All participants provided written informed consent before recruitment.

4.4.2 Data acquisition

In the month following their recruitment, all participants underwent a structural T1 MRI (3T Siemens Prisma) and a high-resolution PET scan (HRRT; CTI/Siemens) with the radiotracer [¹⁸F]-FEOBV, both performed on the same day. All scans were performed at the McConnell Brain Imaging Centre of the Montreal Neurological Institute. [¹⁸F]-FEOBV was synthesized on each scanning day using a local procedure adapted from the one originally described by Mulholland and coll. (1998).

[¹⁸F]-FEOBV was injected intravenously with a radioactivity dose of 160–340 MBq. A static PET data acquisition was done in 3D list mode, 3 h after the injection, over 30 min (six frames of 5 min). During the 3-h delay between tracer injection and PET data acquisition, all PD patients underwent a general cognitive assessment using both the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and the Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PDCRS). In the latter scale, separate subscores can be obtained for executive functions (subcortical subscore), and for language & memory (cortical subscore). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale part-III (UPDRS-III) was also administered during this 3-h interval.

4.4.3 Image processing

PET images were reconstructed using an OP-OSEM (Ordinary Poisson-Ordered Subset Expectation Maximization) algorithm correcting for scattering, random coincidences, attenuation, decay and dead time; frame-based motion correction was also performed if needed. The MINC software toolbox was used to perform all image analyses. MRI images were first co-registered to the MNI-152 standard reference template by the CIVET image-processing pipeline, using a 6-parameter affine transformation and non-linear spatial normalization. Multiple regional standardized uptake values (SUV) were obtained for each time-averaged PET image. PET SUV images were co-registered to the subject's own MRI, and then to the MNI-152 template using the linear and non-linear transformations obtained in the first step. For all spatially normalized PET

images, standardized uptake value ratio (SUVR) maps were generated by using the supraventricular white matter area as the reference region (Aghourian et al., 2017), which provides a reliable estimate of the relative [^{18}F]-FEOBV uptake. PET images were smoothed using a Gaussian filter with a full width at half-maximum of 8 mm. No correction for partial volume effect was applied given the very high resolution of the HRRT images and the absence of predefined areas of interest (AOI) in this exploratory study.

4.4.4 Statistics

All statistical analyses were performed with the R statistical software. Demographic and clinical variables were compared between the three groups using ANOVA and contrasted with Tukey post hoc tests, while cognitive performances in the MoCA and PDCRS were compared between the HV and each PD subgroups with independent t-tests. Normality of distributions and variance homogeneity were verified with Shapiro-Wilk and Levene's tests respectively. Wilcoxon signed-rank test was used for variables not normally distributed. Threshold for statistical significance for these variables was set at $p < 0.05$.

PET images were compared between groups using voxel-wise analyses of covariance (ANCOVA) performed on SUVRs and controlled for age. R-MINC was used for this purpose (<https://mouse-imaging-centre.github.io/RMINC/>). Between-group contrasts were obtained using post hoc comparisons. To control for multiple comparisons in voxel-wise analysis, we used cluster sizes over 200 voxels with a conservative significance threshold set to $p < 0.005$.

Voxel clusters showing significant between groups differences were used to define the relevant areas of interest (AOI) a posteriori. Spearman correlational analyses were performed in all PD patients between these AOI mean SUVRs and cognitive performances in the MoCA and PDCRS, using age and education as covariates and controlling for false discovery rate (FDR).

4.5 Results

The three groups did not differ in age (HV: 65.8 ± 7.7 ; PD-CN: 65.3 ± 6.7 ; PD-MCI: 68.7 ± 6.5), or years of education (HV: 15.8 ± 3.2 ; PD-CN: 14.5 ± 3.9 ; PD-MCI: 13.2 ± 1.7). The gender ratio was the same (3:3) in HV and PD-CN, but the PD-MCI group only included males.

Clinical variables and cognitive performances in the PD groups are presented in Table 4.1. There was no difference on any of the clinical variables. Differences on the MoCA and the PDCRS scores confirmed a lower cognitive performance as well as a dysexecutive (subcortical) profile in the PD-MCI group.

Tableau 4.1 Clinical variables and cognitive performances of the two PD groups.

	PD-CN (n = 6)	PD-MCI (n = 6)	p
CLINICAL VARIABLES			
Disease duration (years)	8.0 ± 3.2	8.7 ± 7.1	0.840 ^b
Age at symptoms onset (years)	57.5 ± 8.0	60.0 ± 10.0	0.644 ^b
Hoehn & Yahr stage	2.2 ± 0.4	2.2 ± 0.4	–
UPDRS-III	27.0 ± 8.9	27.5 ± 10.6	0.931 ^b
L-dopa equivalent (mg/day)	522.2 ± 282.6	394.5 ± 323.1	0.483 ^b
COGNITIVE PERFORMANCES			
PDCRS			
- Subcortical score	76.0 ± 10.2	52.5 ± 4.9	0.005 ^a
- Cortical score	28.2 ± 1.2	26.8 ± 1.7	0.148 ^a
MoCA	27.2 ± 1.8	23.7 ± 2.7	0.024 ^a

MoCA: Montreal Cognitive Assessment Scale; PD-CRS: Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale.

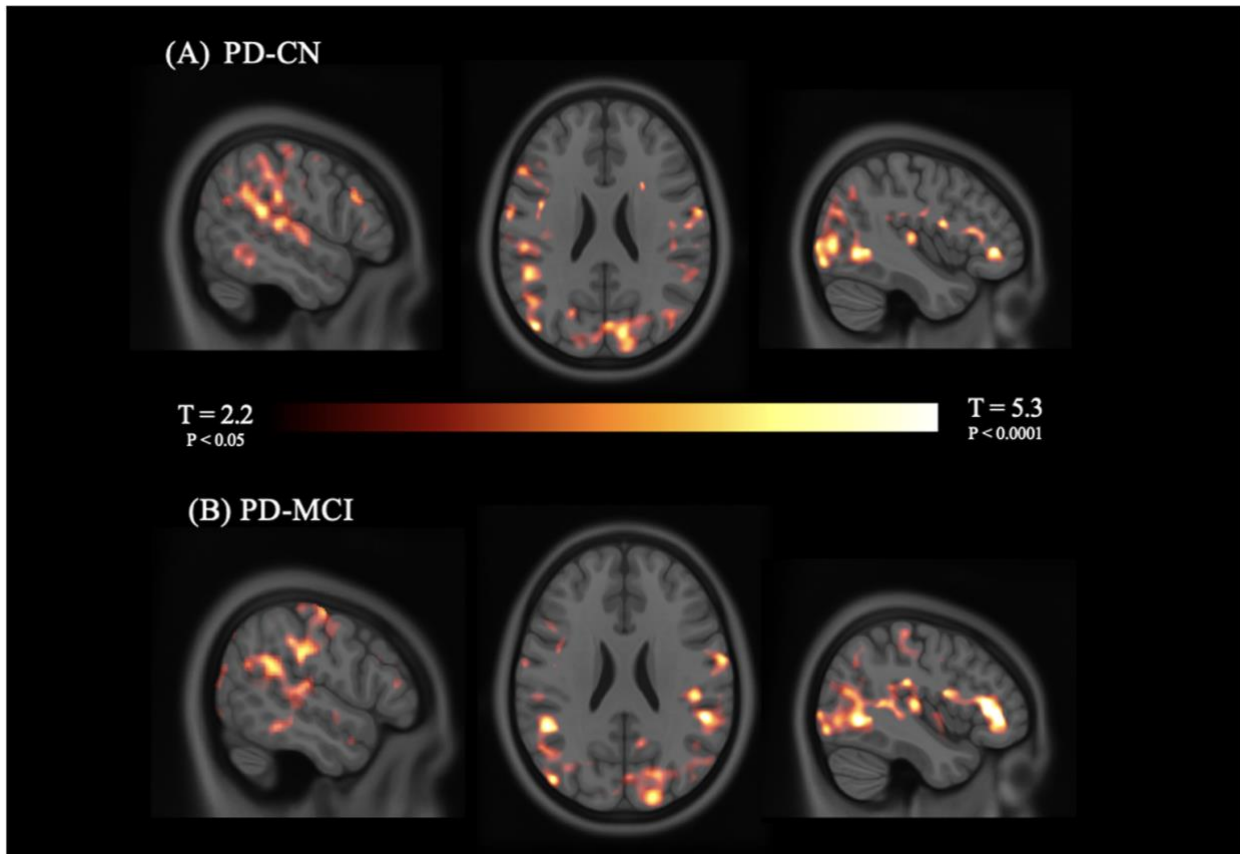
PD-CN: Parkinson's Disease Cognitively Normal; PD-MCI: Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment.

^aStudent's t-test. ^bWilcoxon signed-rank test.

4.5.1 Voxel-wise analyses

Topographical mapping of the voxel-wise t-tests (Figure 4.1) shows that, compared to the HV group, each PD group had lower relative [¹⁸F]-FEOBV uptake in large cortical areas, mostly located posteriorly and encompassing the temporal cortex (PD-CN: $t = 5.53$, $p = 0.000075$; PD-MCI: $t = 5.74$, $p = 0.000051$), parietal cortex (PD-CN: $t = 5.57$, $p = 0.00007$; PD-MCI: $t = 6.84$, $p < 0.00001$) and occipital cortex (PD-CN: $t = 5.84$, $p = 0.000043$; PD-MCI: $t = 5.86$, $p = 0.000041$), as well as the cuneus-precuneus area (PD-CN: $t = 4.90$, $p = 0.000236$; PD-MCI: $t = 4.09$, $p = 0.001102$). Relative [¹⁸F]-FEOBV uptake was also reduced to the level of statistical significance, in the right prefrontal cortex in each PD group (PD-CN: $t = 4.90$, $p = 0.000236$; PD-MCI: $t = 7.38$, $p < 0.00001$).

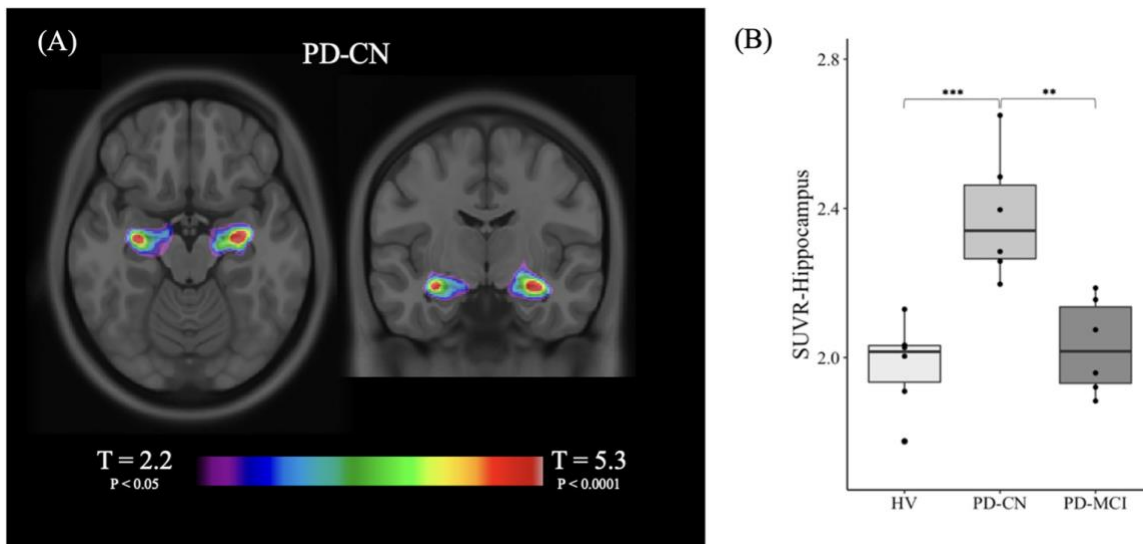
Figure 4.1 Voxel-wise t-statistical maps of relative [^{18}F]-FEOBV uptake reduction in PD-CN (A) and PD-MCI (B) compared to HV



Direct comparisons between the two PD groups revealed no significant difference of relative [^{18}F]-FEOBV uptake in any topographical area, with the only exception of a small right prefrontal zone, significantly lower in the PD-MCI than in the PD-CN ($t = 4.66$, $p = 0.000368$)

Voxel wise analyses also revealed an unexpected finding in the hippocampal area of PD-CN but not in PD-MCI subjects. Higher relative [^{18}F]-FEOBV uptake was observed for both hippocampi of the PD-CN when compared to either the HV ($p = 0.000044$) or to the PD-MCI ($p = 0.00308$) patients (Figure 4.2). This hippocampal feature was specific to the PD-CN group as the PD-MCI patients showed no significant difference when compared to the HV group (Figure 4.2B). Moreover, this high relative [^{18}F]-FEOBV uptake in the hippocampus was not merely a group effect as it was observed in each PD-CN individual's PET image.

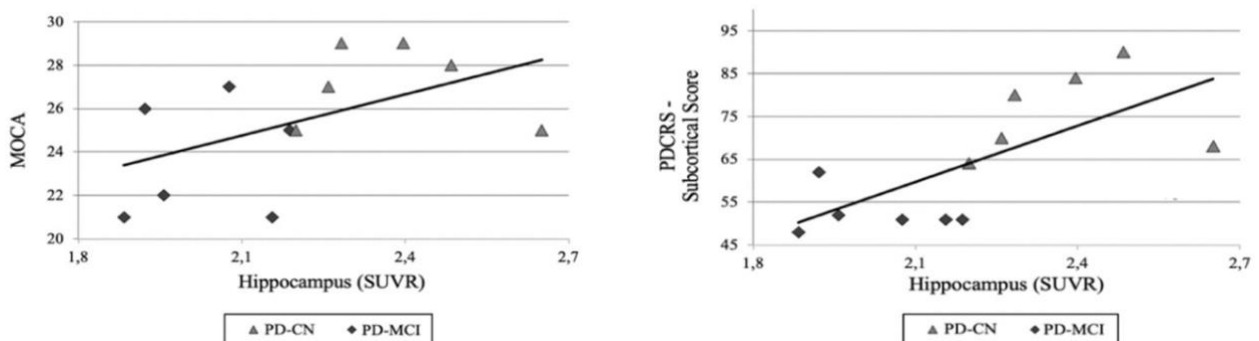
Figure 4.2 (A) Voxel-wise t-statistical maps of [¹⁸F]-FEOBV showing a bilateral increased uptake in the hippocampi of PD-CN compared to the HV; (B) Hippocampal mean SUVRs (left & right averaged) for each group. **p < 0.005, ***p < 0.001



4.5.2 Correlational analyses

Based on the relative [¹⁸F]-FEOBV uptake differences described above, five areas of interest (AOI) were defined including 1) the cortex as a whole, 2) the posterior temporal-parieto-occipital cortex, 3) the cuneus-precuneus area, 4) the right prefrontal cortex and 5) the hippocampal regions. Spearman rank correlations were performed between these AOIs and the cognitive scales (MoCA & PDCRS) in PD patients taken as a whole (Figure 4.3). There were strong positive correlations between the hippocampal relative [¹⁸F]-FEOBV uptake values and cognitive measures using the MoCA score ($r = .86$, $p < 0.001$), and the PDCRS subcortical subscore ($r = .86$, $p < 0.001$), but none with the PDCRS cortical subscore or total score. No other significant correlations were found between the other AOIs and the cognitive scales.

Figure 4.3 Spearman rank correlations between [¹⁸F]-FEOBV uptake in the hippocampus (left + right) and the cognitive performances in the (A) MOCA scale and (B) the PDCRS.



4.6 Discussion

In the present study, cortical [^{18}F]-FEOBV uptake was found to be relatively reduced in both PD-CN and PD-MCI, with similar magnitude and topography, mostly affecting the posterior cortical areas. This is in line with previous studies conducted in non-demented PD, not distinguishing between PD-CN and PD-MCI (Hilker et al., 2005b; Klein et al., 2010; Müller et al., 2015; van der Zee et al., 2020), and using other PET cholinergic radiotracers such as the [^{11}C]-PMP or the [^{11}C]-MP4A (Hilker et al., 2005b; Klein et al., 2010; Müller et al., 2015). However, the most striking finding of the present study is the bilateral increase of relative [^{18}F]-FEOBV uptake in the hippocampus, observed in PD-CN but not in PD-MCI, and the significant correlation between hippocampal uptake and cognitive performance. Given that [^{18}F]-FEOBV is known to reliably reflect cholinergic terminal density (Mulholland et al., 1998), these findings could indicate a cholinergic sprouting occurring in the hippocampus. Indeed, this may suggest a hippocampal compensatory process underlying the maintained normal cognition in PD-CN.

Although the current study is the first *in vivo* demonstration suggesting a hippocampal cholinergic sprouting as a compensating mechanism, previous *post-mortem* results (Liu et al., 2019) have suggested compensatory arborization of surviving cholinergic neurons of the CA2 hippocampal subfield in PD-CN. Such hippocampal cholinergic sprouting was also observed in the prodromal stages of Alzheimer Disease (AD) as a compensatory process of entorhinal cortex (EC) degeneration (Mufson et al., 2015). This cholinergic compensatory process has been suggested as an underlying mechanism sustaining normal cognition and slowing transition toward dementia (Matsukawa, 2018). The model has been validated in rodents using subtle EC lesions that produced subsequent sprouting of the hippocampal cholinergic fibers (Lynch et al., 1972), which in turn were closely associated with performances in spatial memory tasks (Bott et al., 2016). In patients with PD, EC degeneration also occurs early and is closely associated with cognitive decline (Goldman et al., 2012). It is therefore possible that such hippocampal cholinergic compensation occurs in PD, similar to AD, in response to an emerging EC degeneration.

In the traditional view of PD, the hippocampus does not play a primary role, except for its involvement in dementia, in which a volume loss has been consistently reported (Laakso et al., 1996). However, such a finding remains more controversial in PD without dementia (Tanner et al.,

2017). Hippocampal activation was even found to be higher in PD without dementia than in normal individuals, despite similar cognitive performances in the Tower-of-London (TOL) task (Dagher et al., 2001). Such a recruitment of the hippocampus during the TOL task has been interpreted as a compensatory mechanism that might overcome the frontostriatal systems usually solicited by this task, but which are known to be severely lesioned in PD. Indeed, direct connections have been described between the hippocampus and the frontal cortex, and plasticity in these connections can be triggered by any disruption of the dopaminergic projections arising from the ventral tegmental area (VTA) (Calabresi et al., 2013). As VTA is known to degenerate early in PD (Alberico et al., 2015), this might be a contributing factor of the hippocampal compensatory mechanism.

It is not clear why in PD-CN but not in PD-MCI a hippocampal cholinergic sprouting might occur, as both groups were otherwise similar with respect to age and disease severity. Cortical relative [^{18}F]-FEOBV uptake also revealed similar topography and severity of cholinergic denervation in the two groups. One may therefore suggest a gender effect, as the PD-MCI group included males only, which might be associated with less reactivity of the hippocampal cholinergic system compared to females. However, this assumption remains unlikely if we consider both animal and human studies showing higher hippocampal cholinergic activity in males than in females (Giacobini & Pepeu, 2018). An alternative hypothesis for the occurrence of a hippocampal cholinergic compensation in PD-CN but not in PD-MCI could be related to a better cognitive reserve attributable to an enriched level of life experiences. Evidence in support of this hypothesis comes from a study conducted in the prodromal stages of AD which shows that hippocampal cholinergic activity correlated well with measures of cognitive reserves (Garibotto et al., 2013). A longitudinal design using [^{18}F]-FEOBV in PD-CN and controlling for cognitive reserve, might be able to answer such a question.

Previous PET imaging studies on the cholinergic systems in PD (Hilker et al., 2005b; Müller et al., 2015; van der Zee et al., 2020) were not able to show the hippocampal cholinergic upregulation observed here in PD-CN. This could be attributable to a lack of distinction, in all these studies, between the PD-CN and PD-MCI subpopulations. Alternatively, low sensitivity and specificity of the radiotracers used could also account for this discrepancy of results, as most of these studies used AChE as a surrogate marker of cholinergic innervation. Even though AChE is generally thought to be localized at the cholinergic synaptic cleft, this enzyme is found predominantly in the

cell bodies and axons, and AChE activity is also present in non-cholinergic membranes (Rotundo, 2017), reducing therefore its specificity in depicting topographic distribution of cholinergic terminals. Contrary to AChE, VAcHT is mostly located within the vesicular membrane of the presynaptic nerve endings. Measuring the VAcHT distribution with [¹⁸F]-FEOBV seems therefore to be the best PET imaging option currently available to assess brain cholinergic terminals integrity. Given this high sensitivity and reliability, it was possible to show hippocampal cholinergic upregulation in the current study, potentially underlying a cognitive compensatory mechanism in PD-CN only. Further studies with larger sample size and longitudinal design will be needed to confirm this finding.

4.7 Supplementary data

Supplementary data can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.09.018>

CHAPITRE 5

DEUXIÈME ARTICLE – L'ATROPHIE DU SOUS-CHAMP HIPPOCAMPIQUE
CA2-CA3 DANS LA MALADIE DE PARKINSON S'ACCOMPAGNE D'UNE
AUGMENTATION DE L'INNERVATION CHOLINERGIQUE CHEZ LES PATIENTS
PRÉSENTANT UNE COGNITION NORMALE, MAIS PAS CHEZ LES PATIENTS AVEC
UN TROUBLE COGNITIF LÉGER

(Article publié dans *Brain Imaging and Behavior*, 2024, 18: 783-793)

doi: 10.1007/s11682-024-00872-z

PARKINSON'S DISEASE CA2-CA3 HIPPOCAMPAL ATROPHY IS ACCOMPANIED BY
INCREASED CHOLINERGIC INNERVATION IN PATIENTS WITH NORMAL COGNITION
BUT NOT IN PATIENTS WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

Camille Legault-Denis^{1,2}; Étienne Aumont^{1,2}; Kate M. Onuska³; Taylor W. Schmitz^{3,4}; Aurélie Bussy⁵; Mallar Chakravarty⁵; Jean-Paul Soucy²; Marc-André Bedard^{*1,2}

¹ NeuroQAM Research Center, Université du Québec à Montréal (UQAM), Montreal, QC, Canada

² McConnell Brain Imaging Center, Montreal Neurological Institute (MNI), Montreal, QC, Canada

³ Schulich Medicine and Dentistry, Western University, London, ON, Canada

⁴ Department of Physiology and Pharmacology, Western University, London, ON, Canada

⁵ Computational Brain Anatomy Laboratory (CoBrA Lab), Douglas Mental Health University Institute, Montreal, QC, Canada

Keywords: Acetylcholine; Cognition; Compensation; FEOBV; PET; Parkinson; Volumetry

5.1 Résumé du deuxième article

Bien que la dénervation cholinergique cérébrale ait été largement associée au déclin cognitif chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (MP), de nouvelles évidences suggèrent une innervation cholinergique accrue dans l'hippocampe de patients atteints de la MP sans trouble cognitif. Les secteurs hippocampiques spécifiques et les mécanismes potentiels de ce processus compensatoire cholinergique ont été étudiés plus en détail dans cette étude, en utilisant la volumétrie et la morphométrie IRM couplées à l'imagerie moléculaire TEP avec le radiotracteur [¹⁸F]-Fluoroethoxybenzovesamicol ([¹⁸F]-FEOBV). À l'issue d'un rigoureux processus de sélection, 18 participants ont été retenus et répartis équitablement en trois groupes, incluant des patients atteints de la MP cognitivement normaux (MP-CN), des patients atteints de la MP avec trouble cognitif léger (MP-TCL) et des volontaires sains. Les participants ont effectué une évaluation neuropsychologique détaillée, une IRM structurelle et une imagerie TEP avec le [¹⁸F]-FEOBV. Le volume des noyaux Ch1-Ch2 du prosencéphale basal ont été mesurés par cartographie stéréotaxique. Les sous-champs hippocampiques ont été définis automatiquement à l'aide de l'algorithme de segmentation MAgE-T-Brain. La densité de l'innervation cholinergique a été quantifiée à partir de l'activité du [¹⁸F]-FEOBV. Par rapport aux volontaires sains, les patients MP-CN et MP-TCL présentaient une réduction significative des volumes de CA2-CA3 bilatéralement. Aucune autre différence de volumes n'a été trouvée entre les trois groupes parmi les autres sous-champs de l'hippocampe ou les noyaux Ch1-Ch2. L'imagerie TEP a révélé une activité plus élevée du [¹⁸F]-FEOBV dans le sous-champ CA2-CA3 du groupe MP-CN par rapport aux volontaires sains et au groupe MP-TCL. Une corrélation positive a été observée entre les performances cognitives et l'activité du [¹⁸F]-FEOBV dans le sous-champ CA2-CA3 droit. Une réduction du volume et une augmentation de l'activité du [¹⁸F]-FEOBV ont été observées spécifiquement dans les sous-champs hippocampiques CA2-CA3. Cependant, alors que le changement de volume a été observé à la fois dans le groupe MP-CN et MP-TCL, l'augmentation de l'activité du [¹⁸F]-FEOBV n'a été observée que dans le groupe MP-CN. Cela suggère qu'un processus compensatoire cholinergique a lieu dans les sous-champs CA-CA3 atrophiés de l'hippocampe et pourrait soutenir la cognition normale dans la MP.

5.2 Abstract

Although brain cholinergic denervation has been largely associated with cognitive decline in patients with Parkinson's disease (PD), new evidence suggests that cholinergic upregulation occurs in the hippocampus of PD patients without cognitive deficits. The specific hippocampal sectors and potential mechanisms of this cholinergic compensatory process have been further studied here, using MRI volumetry and morphometry coupled with molecular imaging using the PET radiotracer [^{18}F]-Fluoroethoxybenzovesamicol ([^{18}F]-FEOBV). Following a thorough screening procedure, 18 participants were selected and evenly distributed in three groups, including cognitively normal PD patients (PD-CN), PD patients with mild cognitive impairment (PD-MCI), and healthy volunteers (HV). Participants underwent a detailed neuropsychological assessment, structural MRI, and PET imaging with [^{18}F]-FEOBV. Basal forebrain Ch1-Ch2 volumes were measured using stereotaxic mapping. Hippocampal subfields were automatically defined using the MAGEt-Brain segmentation algorithm. Cholinergic innervation density was quantified using [^{18}F]-FEOBV uptake. Compared with HV, both PD-CN and PD-MCI displayed significantly reduced volumes in CA2-CA3 bilaterally. We found no other hippocampal subfield nor Ch1-Ch2 volume differences between the three groups. PET imaging revealed higher [^{18}F]-FEOBV uptake in CA2-CA3 of the PD-CN compared with HV or PD-MCI. A positive correlation was observed between cognitive performances and [^{18}F]-FEOBV uptake in the right CA2-CA3 subfield. Reduced volume, together with increased [^{18}F]-FEOBV uptake, were observed specifically in the CA2-CA3 hippocampal subfields. However, while the volume change was observed in both PD-CN and PD-MCI, increased [^{18}F]-FEOBV uptake was present only in the PD-CN group. This suggests that a cholinergic compensatory process takes place in the atrophied CA2-CA3 hippocampal subfields and might underlie normal cognition in PD.

5.3 Introduction

In Parkinson's disease (PD), cognitive decline has a prevalence of 40–60% and may appear under different profiles and severities, affecting single or multiple cognitive domains, and ranging from mild impairments to full dementia (Baiano et al., 2020). Cortical cholinergic denervation has long been recognized as a primary contributing factor of cognitive decline in PD (Pasquini et al., 2021). For example, molecular brain imaging with radiotracers targeting acetylcholinesterase (AChE) or the vesicular acetylcholine transporter (VAChT) have shown reductions in uptake of approximately 30% in the whole cerebral cortex of PD patients with dementia (PDD) (Kuhl et al., 1996; Shimada et al., 2009). Cholinergic denervation also occurs in PD without dementia, and is mostly located in the posterior cortex (Kuhl et al., 1996; Shimada et al., 2009).

In many patients with PD, cognition remains normal despite a severity and topography of cortical cholinergic denervation similar to PD patients with cognitive deficits (Legault-Denis et al., 2021; van der Zee et al., 2022). This suggests that pathophysiology outside of the cholinergic systems might therefore be involved in PD cognitive decline. Alternatively, PD patients without cognitive deficits may present with a neuronal compensatory process that is not, or no longer, present in those with a cognitive decline. In this respect, previous clinical trials (Bedard et al., 1999; Dubois et al., 1987) have shown that such compensatory processes can be momentarily suppressed in PD with normal cognition, as anticholinergic drugs administered at subclinical doses—that are doses not producing detectable effects in healthy participants—can cause the emergence of cognitive deficits. More recently, increased brain cholinergic innervation was observed in PD patients with normal cognition (PD-CN), but not in those with mild cognitive impairment (PD-MCI), suggesting a compensatory cholinergic process (Legault-Denis et al., 2021; van der Zee et al., 2022). Indeed, these cholinergic changes specific to PD-CN were higher in the hippocampus than anywhere else, and positively correlated with cognitive performances (Legault-Denis et al., 2021).

The hippocampus is critical for cognition and has unique properties of neuroplasticity. Among the hippocampal subfields, CA2 and CA3 appear particularly resilient to brain insults, such as exhibiting less vulnerability to α -synuclein pathology (Pang et al., 2019). While α -synuclein accumulation in PD is greater in CA2-CA3 than any other hippocampal subfield, this accumulation is not associated with neuronal or glial cell loss (Joelving et al., 2006; Nouraei et al., 2018; Villar-

Conde et al., 2021). Rather, proteomic analyses (Villar-Conde et al., 2021) have revealed that synaptic plasticity is increased in CA2-CA3 as a function of α -synuclein accumulation. This is in line with the view of a cholinergic synaptic compensation taking place in CA2-CA3 which may support continued normal cognition in PD. However, this hypothesis still needs to be verified.

In the current study, we used both MRI and molecular imaging with the PET radiotracer [^{18}F]-Fluoroethoxybenzovesamicol ([^{18}F]-FEOBV) to ascertain whether cholinergic compensation occurs specifically in the CA2-CA3 hippocampal subfields, using a sample of PD patients and healthy volunteers described previously (Legault-Denis et al., 2021). [^{18}F]-FEOBV is a high affinity PET radiotracer that binds specifically to the VAcHT, allowing for regional quantification of cholinergic synaptic density. Moreover, because the CA2-CA3 cholinergic innervation originates primarily from neurons in the septal and diagonal band of Broca—via the septohippocampal pathway—we also performed MRI volumetry and morphometry at its basal forebrain origin and its hippocampal destination.

5.4 Methods

5.4.1 Participants

Twenty-five participants with a diagnosis of PD without dementia and a Hoehn & Yahr stage ranging from 1 to 3 were preselected from the Quebec Parkinson Network registry (Gan-Or et al., 2020). Healthy volunteers (HV) were also recruited from the community. They all provided written informed consent for their participation as part of a larger research project described previously (Legault-Denis et al., 2021). The current study presents new findings from this cohort.

All participants underwent general cognitive assessments with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale and the Mattis Dementia Rating Scale-2 (MDRS-2) to ensure normal cognition in the HV and PD-CN groups, and to objectivate a mild cognitive impairment in the PD-MCI group (see Table S1 in the supplementary material). In addition, an extensive neuropsychological screening was completed in all PD participants to select those with a prominent dysexecutive single-domain MCI (PD-xMCI), based on the Movement Disorder Society task force level II criteria (Litvan et al., 2012) (see “Neuropsychological assessment” & “MCI dysexecutive profile” in the supplementary material). Recruiting only xMCI profile helps to reduce cognitive

heterogeneity seen in many PD-MCI studies (Devignes et al., 2022). Based on this neuropsychological screening, six PD-xMCI, six PD-CN and six HV were kept in the analyses presented here. None of the 18 participants were taking medication known to affect central cholinergic transmission or had a history of stroke, head injury, substance abuse, neurosurgery or any other medical or psychiatric condition that may affect cognition or movement.

5.4.2 Data acquisition

Within one month following their recruitment, all participants underwent MRI and PET imaging at the McConnell Brain Imaging Centre of the Montreal Neurological Institute (MNI). On the same day, they were also assessed for general cognition with the MoCA scale, and the Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS). The latter provides with both a instrumental-cortical subscore (reflecting language and perception) and a frontal-subcortical subscore (reflecting executive functions) (Pagonabarraga et al., 2008). Motor symptoms were assessed with the Unified Parkinson's Disease Rating Scale part-III (UPDRS-III).

MRIs consisted of structural T1-weighted images (3T Siemens Magnetom Prisma) with a 1.0 mm isotropic voxel size using a 3D magnetization-prepared rapid gradient-echo (MP-RAGE) sequence (repetition time = 256 ms, echo time = 2.96 ms, FoV = 256 mm, flip angle = 9°, matrix of 256 × 256 × 192 mm). The high-resolution PET images were acquired with [¹⁸F]-FEOBV using a Siemens High Resolution Research Tomograph (HRRT), which has a point-spread function with a full-width half-maximum of 2.4 mm. The tracer was synthesized on each scanning day using an in-house protocol consistent with previous work (Aghourian et al., 2017). Three hours after an intravenous injection of 160–340 MBq dose of [¹⁸F]-FEOBV, static PET scan acquisition of 30 min (6 frames of 5 min) was performed in 3D list mode. A final transmission scan of five minutes was conducted with a rotating point source of ¹³⁷Cs for attenuation correction. PET images were reconstructed using an Ordinary Poisson-Ordered Subset Expectation Maximization (OP-OSEM) algorithm correcting for scattering, random coincidences, attenuation, decay and dead time. Frame-based motion correction was performed if needed.

5.4.3 Cholinergic basal forebrain volume extraction

MRI preprocessing for voxel-based morphometric (VBM) analysis of the basal forebrain was conducted as described in previous works (Shanks et al., 2022). Briefly, all T1-weighted images were first co-registered to tissue priors enhanced to improve the classification of subcortical grey matter (GM) structures. Next, bias field correction and segmentation of the GM, white matter (WM) and cerebral spinal fluid (CSF) compartments were performed with the Computational Anatomy Toolbox (CAT12; <http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>) for SPM12, using MATLAB 2020b (9.13). Next, each subject's rigidly transformed GM and WM segments were used to create a study-specific template with Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra (DARTel) (Ashburner, 2007). Following template creation, deformation fields between the template and each subject's GM segment were estimated and then used to warp the GM segments with modulation into template space for comparison across individuals. Finally, the total intracranial volume (TIV) of each subject was calculated as the sum of GM, WM, and CSF tissue compartments.

Cholinergic basal forebrain subregions were delineated using a stereotaxic, probabilistic, cytoarchitectonic map derived from histological postmortem data (Zaborszky et al., 2008). This map provides isolation of the voxels for each of the subdivisions of the cholinergic basal forebrain, including cholinergic neurons within the medial septal nucleus and the vertical limb of the diagonal band of Broca (Ch1-Ch2), which project to the hippocampus. We also extracted data for the other nuclei of the basal forebrain (see Table S3 in the Supplementary material), including the horizontal limb nucleus of the diagonal band of Broca (Ch3), which provide cholinergic innervation to olfactory regions, and the anterior/intermediate portion of the nucleus basalis of Meynert (Ch4a-i) and the posterior portion of the nucleus basalis of Meynert (Ch4p), which provide cholinergic innervation to the neocortex and amygdala. To perform VBM analysis of the basal forebrain, the probabilistic maps of the left and right hemispheres for each basal forebrain subdivision were warped from MNI space into the study-specific template space. For each subdivision, only the voxels which overlapped in 50% of donors were used in the final mask. The GM volume of each basal forebrain subdivision was then extracted from every participant's modulated warped GM segment.

5.4.4 Hippocampal subfield segmentation

Hippocampal subfield volumes were obtained from each participant's T1 weighted MRI native space. Segmentation was conducted using a hybrid procedure, including both automatic and manual steps. Raw MRIs were first preprocessed using the minc-bpipe-library pipeline (<https://github.com/CoBrALab/minc-bpipe-library>), performing N4 bias field correction and brain mask generation. We then applied the Multiple Automatically Generated Templates (MAGeTBrain) automatic segmentation algorithm (<https://github.com/CoBrALab/MAGeTbrain>) (Pipitone et al., 2014). The latter allows the segmentation of the whole hippocampus based on the Winterburn hippocampal atlases (Winterburn et al., 2013). These atlases were previously based on manual segmentation of the two hippocampi in a set of ultra-highresolution MRIs obtained in five normal subjects. Each hippocampus was segmented into five subregions including: (1) CA1, (2) CA2-CA3, (3) CA4 and the dentate gyrus (CA4-DG), (4) the strata radiatum, lacunosum and moleculare (SRLM), and (5) the subiculum (see Figure 5.1A). MAGeTBrain coregistered the hippocampi of each atlas brain to the hippocampi of each participant following the procedure described previously (Pipitone et al., 2014) to generate a segmentation of the five hippocampal subfields. Two independent raters manually reviewed each of these automatically generated segmentations to correct for under- and oversegmentations. The volume of each hippocampal subfield was then extracted for later analyses. All hippocampal volumes were corrected for the TIV through a linear model regression before statistical analyses.

5.4.5 [¹⁸F]-FEOBV PET images processing

Using the MINC software toolkit v.19.18 (<http://bic-mni.github.io/>), we first time-averaged PET images. The average images were aligned to the subject's native MRI using the normalized mutual information cost function. A centrum semiovale reference region taken from the MNI-152 standard space, as described previously (Aghourian et al., 2017), was then reverse transformed into the subject's native MRI space. Using this reference region, we obtained the standardized uptake value ratio (SUVR) in hippocampal subfields as defined in the preceding section. These SUVR values were all corrected for partial volume effect using the geometric transfer matrix method (Rousset et al., 1998) of the PETPVE12 toolbox (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ext/#PETPVE12>).

5.4.6 Statistical analyses

All statistical analyses were performed with the Rstudio statistical software (2022.07.2). Age, years of education and TIV were compared between the three groups using analysis of variance (ANOVA). Clinical and cognitive variables were compared between the two PD groups using independent sample t-tests.

We used three separate sets of ANCOVAs with age as a covariate, to compare groups on (1) hippocampal subfield volumes, (2) [¹⁸F]-FEOBV uptake, and (3) basal forebrain cholinergic nuclei GM volumes. Spearman rank-order semipartial correlational analyses, with age as a covariate, were used to assess relationships between (1) each hippocampal subfield volume and the basal forebrain Ch1-Ch2 volume, (2) each hippocampal subfield volume and the [¹⁸F]-FEOBV uptake within these subfields, and (3) cognitive scales (PD-CRS, MOCA) and any neuroimaging variable showing group differences in the aforementioned ANCOVA. Assumptions of each statistical analysis were thoroughly verified using visual inspections (i.e. quantile-quantile plot, histograms, boxplot) and appropriate statistical tests (i.e. Shapiro-Wilk, Levene's, Breusch-Pagan and Durbin-Watson's tests, Cook's distance, variance inflation factor, interaction model) from relevant R packages. Non-parametric tests were used when statistical tests assumptions were not confirmed. The statistical significance threshold was set to two-tailed, at a $p < 0.05$. Within each set of statistical tests, the statistical significance threshold was adjusted for multiple testing correction using the Benjamini-Hochberg false discovery rate (FDR) procedure, and for pairwise post-hoc comparisons using the Bonferroni correction. Hippocampal subfield volumes and [¹⁸F]-FEOBV uptake adjusted values were obtained using the sum of the mean and the residuals from an age regression. In one subject of the PD-xMCI group, MRI contained a localized artifact affecting the right hippocampus, so this subject's right hippocampus was excluded from the analyses.

5.5 Results

The three group characteristics are presented in Table 5.1, along with statistical tests of differences. There were no significant differences in age, education or TIV. The gender ratio was the same (3:3) in the HV and PD-CN groups, whereas the PD-xMCI group only included males. The two PD groups did not significantly differ on any of the clinical variables, except for the cognitive scales,

as expected. More specifically, performances on the MoCA, as well as the total and frontal-subcortical PD-CRS scores were lower in the PD-xMCI group compared to the PD-CN group.

Tableau 5.1 Demographic and clinical characteristics

	HV (n=6)	PD-CN (n=6)	PD-xMCI (n=6)	<i>p</i>
Age (years)	65.8 ± 7.7	65.3 ± 6.7	68.7 ± 6.5	0.598 ^b
Education (years)	15.8 ± 3.2	14.5 ± 3.9	13.2 ± 1.7	0.353 ^a
Gender (M:F)	3:3	3:3	6:0	–
TIV (cm ³)	1450.9 ± 156.9	1505.5 ± 108.7	1449.0 ± 91.4	0.669 ^a
PD duration (years)	–	8.0 ± 3.2	8.7 ± 7.1	0.838 ^c
Hoehn & Yahr stage	–	2.2 ± 0.4	2.2 ± 0.4	–
UPDRS-III	–	27.0 ± 8.9	27.5 ± 10.6	0.931 ^c
L-dopa equivalent (mg/day)	–	522.2 ± 282.6	394.5 ± 323.1	0.483 ^e
MoCA	27.3 ± 1.6	27.2 ± 1.8	23.7 ± 2.7	0.013^a
PD-CRS:				
Total score	–	104.2 ± 10.6	79.3 ± 5.1	0.001^d
Frontal-subcortical score	–	76.0 ± 10.2	52.5 ± 4.9	0.001^d
Instrumental-cortical score	–	28.2 ± 1.2	26.8 ± 1.7	0.148 ^c

Data correspond to mean ± standard deviation. Significant differences ($p < 0.05$) are highlighted in bold.

HV: Healthy Volunteers; PD-CN: Parkinson's Disease Cognitively Normal; PD-xMCI: Parkinson's Disease with dysexecutive single-domain Mild Cognitive Impairment; TIV: Total intracranial volume; UPDRS-III: Unified Parkinson Disease Rating Scale – Motor Examination; PD-CRS: Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale; MoCA: Montreal Cognitive Assessment Scale.

^a ANOVA; ^b Kruskal-Wallis test; ^c Student's t-test; ^d Welch t-test; ^e Wilcoxon signed-rank test.

ANCOVAs examining MRI GM volumes of basal forebrain Ch1-Ch2 did not detect significant group differences between HV ($0.54 \pm 0.02 \text{ mm}^3$), PD-CN ($0.54 \pm 0.04 \text{ mm}^3$), and PD-xMCI ($0.57 \pm 0.09 \text{ mm}^3$), after controlling for age, TIV, and Benjamini-Hochberg FDR. We also did not detect group differences in the Ch3, Ch4a-I or Ch4p nuclei of the basal forebrain (see Table S3 in supplementary material).

ANCOVAs on the hippocampal subfield volumes revealed a significant between group difference for CA2-CA3 only (see Table 5.2), with post-hoc analyses using Bonferroni correction showing smaller volumes in both PD-CN and PD-xMCI groups compared to HV. However, CA2-CA3 volumes did not differ between the two PD groups (see Figure 5.1B and C). When combined together, these two PD groups showed a $28 \pm 9\%$ mean volume reduction of the right hippocampus, and a $30 \pm 15\%$ of the left hippocampus compared to the HV group.

Tableau 5.2 Mean volumes and between groups comparisons of [¹⁸F]-FEOBV uptake and volumetric measures in the hippocampus

	HV (n=6)	PD-CN (n=6)	PD-xMCI (left side n=6; right side n=5)	<i>p</i>
MRI volumetry (mm³)				
Right hippocampus	2692.98 ± 265.21	2246.81 ± 259.57	2479.06 ± 349.37	0.138
CA1	839.03 ± 86.73	704.12 ± 68.55	806.02 ± 104.35	0.129
CA2-CA3	237.56 ± 22.74	162.41 ± 13.96	177.24 ± 26.35	0.002
CA4-DG	522.17 ± 47.82	464.20 ± 51.68	499.95 ± 95.01	0.483
SRLM	657.44 ± 67.63	510.23 ± 70.74	546.99 ± 83.27	0.057
Subiculum	436.78 ± 94.28	405.85 ± 71.47	448.85 ± 59.88	0.138
Left hippocampus	2647.02 ± 267.45	2295.28 ± 263.95	2470.70 ± 356.64	0.271
CA1	850.55 ± 105.94	718.93 ± 78.46	843.75 ± 130.11	0.226
CA2-CA3	237.49 ± 19.35	159.62 ± 32.61	174.06 ± 36.05	0.009
CA4-DG	527.62 ± 49.16	516.58 ± 64.57	530.80 ± 91.79	0.938
SRLM	594.27 ± 23.87	478.89 ± 83.21	504.51 ± 82.91	0.105
Subiculum	437.08 ± 104.43	421.27 ± 55.14	441.48 ± 57.69	0.271
[¹⁸F]-FEOBV uptake (SUVR)				
Right hippocampus	3.12 ± 0.44	3.66 ± 0.32	3.22 ± 0.24	0.116
CA1	3.15 ± 0.67	3.67 ± 0.42	3.42 ± 0.31	0.407
CA2-CA3	5.18 ± 0.55	6.77 ± 0.86	5.20 ± 0.32	0.015
CA4-DG	3.15 ± 0.77	3.46 ± 0.43	3.38 ± 0.19	0.670
SRLM	0.91 ± 0.63	1.11 ± 0.33	1.20 ± 0.57	0.670
Subiculum	3.22 ± 0.49	3.30 ± 0.35	2.82 ± 0.29	0.365
Left hippocampus	2.98 ± 0.39	3.56 ± 0.29	3.36 ± 0.30	0.105
CA1	3.12 ± 0.57	3.66 ± 0.58	3.39 ± 0.53	0.407
CA2-CA3	4.91 ± 0.49	6.36 ± 0.79	6.15 ± 0.69	0.034
CA4-DG	3.05 ± 0.35	3.51 ± 0.32	2.96 ± 0.37	0.105
SRLM	0.85 ± 0.45	0.96 ± 0.66	1.31 ± 0.38	0.407
Subiculum	2.97 ± 0.51	3.33 ± 0.45	3.04 ± 0.48	0.529

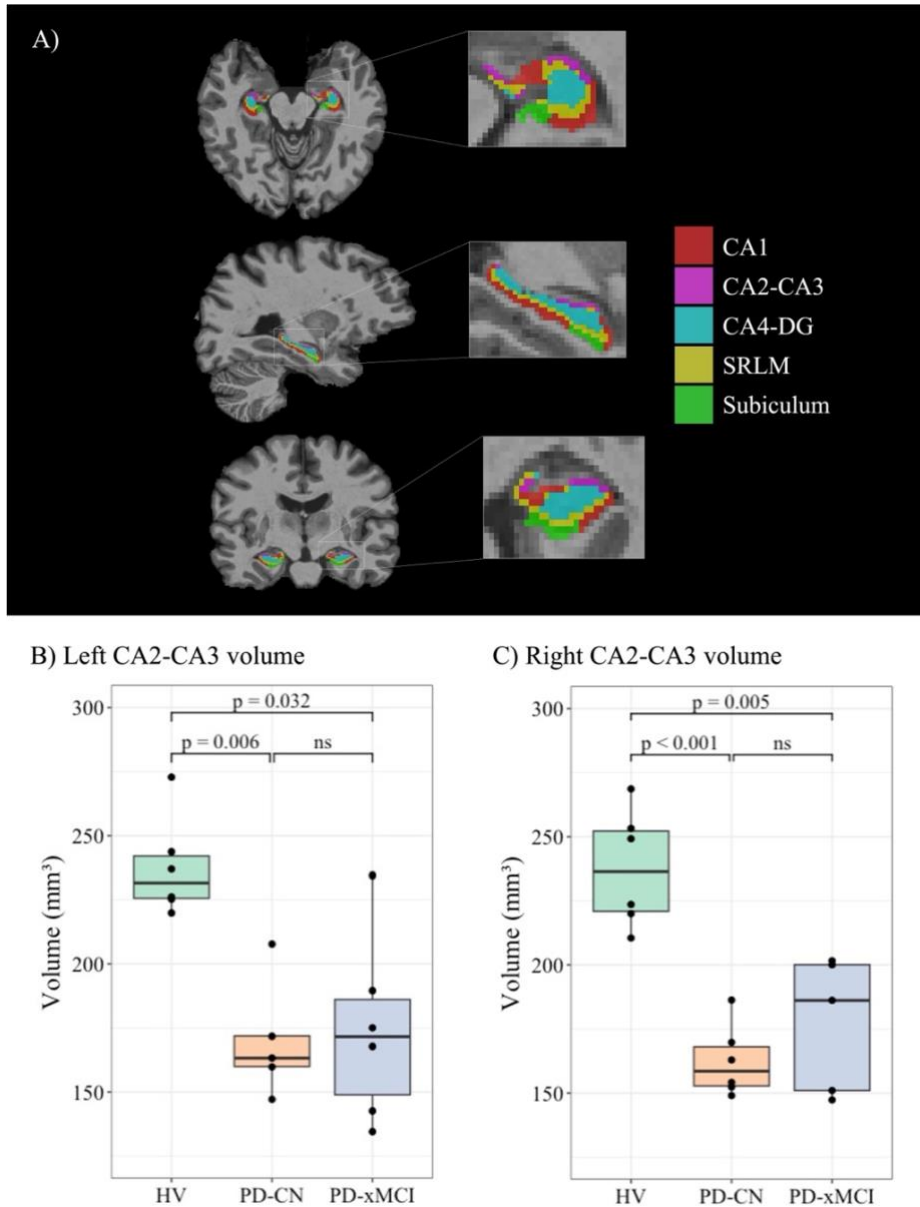
Data correspond to mean ± standard deviation. [¹⁸F]-FEOBV uptake and volumes are normalized for age. *P* values from imaging data analyses are corrected for Benjamini-Hochberg false discovery rate (FDR). Significant differences (*p* < 0.05) are highlighted in bold. All analyses satisfied ANCOVA's assumptions.

HV: Healthy Volunteers; PD-CN: Parkinson's Disease Cognitively Normal; PD-xMCI: Parkinson's Disease with dysexecutive single-domain Mild Cognitive Impairment; [¹⁸F]-FEOBV: [¹⁸F]-Fluoroethoxybenzovesamicol; SUVR: standardized uptake value ratio; CA: cornu ammonis; DG: dentate gyrus; SRLM: strata radiatum, lacunosum and moleculare.

SUVRs in the whole hippocampus are illustrated for each group in Figure 5.2A. ANCOVAs examining [¹⁸F]-FEOBV SUVRs on each hippocampal subfield revealed between group differences for CA2-CA3 only, after controlling with Benjamini-Hochberg FDR. The PD-CN group exhibited increased [¹⁸F]-FEOBV SUVR in both the right (mean increase: 31 ± 18%) and the left hippocampi (mean increase: 30 ± 25%) in the PD-CN group, compared to HV group (see Figure 5.2B and C). When compared with PD-xMCI, the PD-CN group also displayed such an

increased CA2-CA3 [^{18}F]-FEOBV uptake, but this reached statistical significance only for the right hippocampus after Bonferonni correction (see Figure 5.2C).

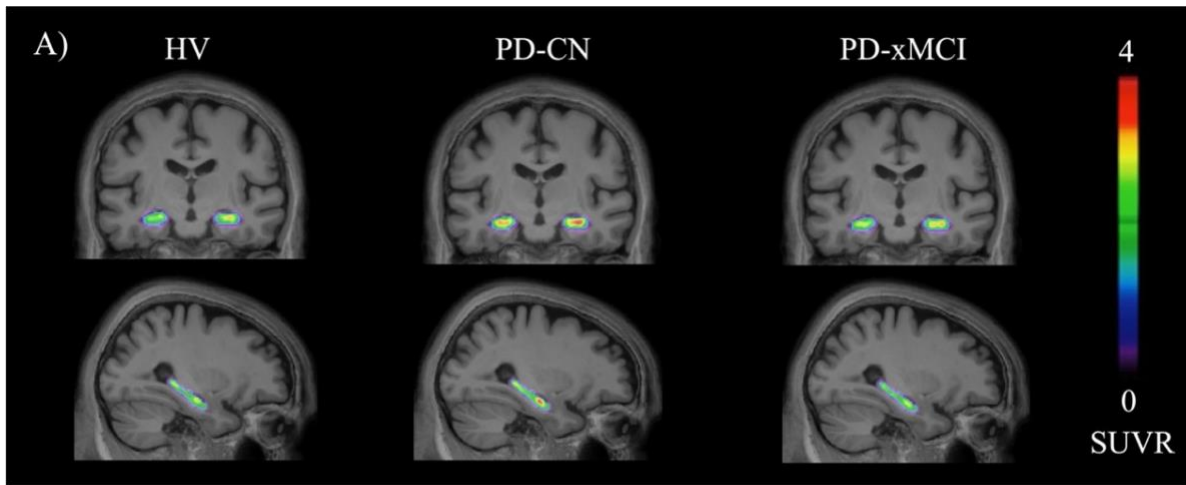
Figure 5.1 A) Hippocampal subfield segmentation used in all participants. Horizontal, sagittal and coronal views of the right hippocampal subfields overlaid on a participant's MRI; B) Posthoc analyses of the left CA2-CA3 subfield volume; C) Posthoc analyses of the right CA2-CA3 subfield volume



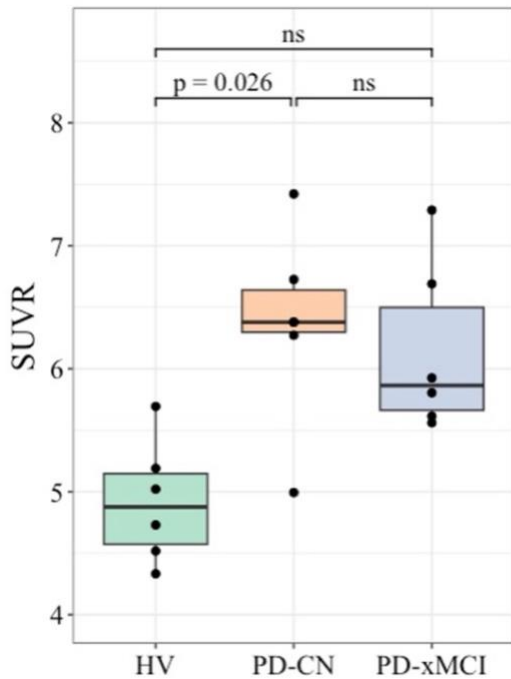
All p values are corrected for false discovery rate.

CA: cornu ammonis; DG: dentate gyrus; SRLM: strata radiatum, lacunosum and moleculare. HV: Healthy Volunteers; PD-CN: Parkinson's Disease Cognitively Normal; PD-xMCI: Parkinson's Disease with dysexecutive single-domain Mild Cognitive Impairment; ns: statistically non-significant.

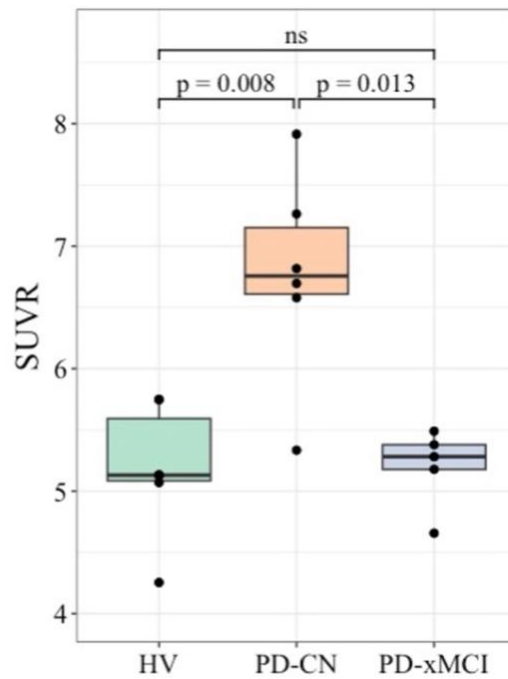
Figure 5.2 A) Mean hippocampal [¹⁸F]-FEOBV uptake in each group; B) Posthoc analyses of [¹⁸F]-FEOBV uptake in the left CA2-CA3 subfield; C) Post hoc analyses of [¹⁸F]-FEOBV in the right CA2-CA3 subfield volume



B) Left CA2-CA3 [¹⁸F]-FEOBV uptake



C) Right CA2-CA3 [¹⁸F]-FEOBV uptake



All p values are corrected for false discovery rate.

HV: Healthy Volunteers; PD-CN: Parkinson's Disease Cognitively Normal; PD-xMCI: Parkinson's Disease with dysexecutive single-domain Mild Cognitive Impairment; ns: Statistically non-significant.

There were no significant correlations between any hippocampal subfields [¹⁸F]-FEOBV uptake and the Ch1-Ch2 basal forebrain volume (see Table S4 in supplementary material). Cognitive performances did not correlate with any hippocampal subfield volume, including the atrophied CA2-CA3. However, significant correlations were observed between the the PD-CRS frontal-

subcortical subscore, reflecting executive functions, and the CA2-CA3 SUVR on the right ($\rho = 0.78, p < 0.025$) but not the left ($\rho = 0.04, p = 0.898$) side. The MoCA also showed a correlation with the right CA2-CA3 SUVR ($\rho = 0.69, p\text{-uncorrected} = 0.026$), but this did not survive the Benjamini-Hochberg FDR correction ($p\text{-corrected} = 0.079$). The PD-CRS instrumental-cortical subscore, reflecting language and perception, did not correlate with the CA2-CA3 nor any other subfield (see Table S5 in supplementary material).

5.6 Discussion

MRI volumetry and molecular PET imaging as used in this study were able to demonstrate a reduced volume, together with increased [^{18}F]-FEOBV uptake, located exclusively in the CA2-CA3 hippocampal subfield. However, while volume changes were observed in both PD-CN and PD-xMCI, increased uptake of the tracer was present only in the PD-CN group. No other volume changes or [^{18}F]-FEOBV uptake differences were found in other hippocampal subfields investigated among all groups.

These findings suggest a specific atrophy of CA2-CA3 in PD, which seems to be compensated in PD-CN, at least in part, by an increased cholinergic innervation, e.g., via synaptic sprouting or axonal branching, or by an increased upregulation of VAcHT on remaining terminals, or some combination of both. Since basal forebrain Ch1-Ch2 GM volumes were similar across all three groups, increased cholinergic innervation in CA2-CA3 in PD-CN would unlikely be explained by a change at the level of the cell bodies. This is consistent with results from previous studies (Barrett et al., 2019; Berlot et al., 2022; Ray et al., 2018) conducted in PD without dementia, and showing basal forebrain nuclei preservation, particularly in the case of Ch1-Ch2.

Increased hippocampal cholinergic innervation might also be seen as a compensating reaction to local cell body losses in the hippocampus. However, previous studies suggest that CA2-CA3 volume losses in PD (Pereira et al., 2013; Xu et al., 2020) are better accounted for by loss of synaptic elements, as opposed to loss of neuronal cell bodies (Joelving et al., 2006; Villar-Conde et al., 2021). Indeed, downregulation of several types of synaptic proteins have been documented as a function of the α -synuclein load in CA2-CA3, while for other synaptic proteins an upregulation was observed (Villar-Conde et al., 2021). Cholinergic compensation might therefore correspond to

such protein upregulation, in response to a heterosynaptic downregulation. Animal models have shown such evidences of compensatory mechanisms in response to α -synuclein fibril injections in the hippocampus, including namely a reactive increase of synaptophysin protein levels (Nouraei et al., 2018), and presynaptic docked vesicles (Froula et al., 2018). In the current study, the CA2-CA3 cholinergic upregulation, measured with [^{18}F]-FEOBV in PD-CN, might be explained, at least in part, by such structural synaptic changes, although the mechanism of this cholinergic sprouting is not clear yet.

It is not entirely clear why cholinergic compensation would occur in PD-CN, but not in PD-xMCI. One explanation might be linked to the concept of cognitive reserve, which refers to the enriched education and life experiences that may protect from age-related cognitive decline and from cognitive deficits associated with PD (Hindle et al., 2016). Cognitive reserve is known to be associated with functional and metabolic changes in the brain, and might involve neurotrophic factors, such as nerve growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Gelfo et al., 2018). Both NGF and BDNF are associated with neural plasticity and involved interactions with the cholinergic systems. For example, NGF plays a key role in regulating the size and extent of cholinergic terminals arborization. Conversely, hippocampal cholinergic innervation is known to regulate NGF concentrations (Sofroniew et al., 2001). Similarly, concentrations of BDNF are known to affect the density of $\alpha 7$ nicotinic cholinergic receptors (nAChRs) on hippocampal interneurons (Massey et al., 2006), and activation of $\alpha 7$ nAChRs in the hippocampus can increase BDNF synthesis (Czubak et al., 2009). In PD patients with cognitive deficits, BDNF concentrations have been found to be abnormally low (Wang et al., 2016), while NGF was upregulated in PD-CN patients (Bartl et al., 2022). This is compatible with the idea that better cognitive reserve could alter the synthesis of neurotrophic factors, which might in turn exert a protective or compensating effect by momentarily facilitating a hippocampal cholinergic sprouting underlying cognition. Alternatively, different individual backgrounds involving genetic or other biological features might also be involved. Deeper examination of lifestyle factors, education and genetic characteristics associated with cholinergic compensation in PD may provide clues for more clarification of this phenomenon.

While the hippocampus is traditionally associated with memory functions, a number of studies suggest it also has a role in executive functioning, especially in conditions with striatal dysfunction. In functional imaging studies, PD-CN patients showed increased right hippocampal activation during learning (Carbon et al., 2010) and executive tasks (Dagher et al., 2001). Right hippocampal activation was also correlated with preserved cognitive performance over time (Nagano-Saito et al., 2016). This specific right hippocampal activation was not found in controls or in PD patients with cognitive decline (Carbon et al., 2010). Such results suggest compensatory right hippocampal recruitment in PD-CN patients in order to maintain cognitive functioning. In the current study, correlations were also observed between cognitive measures and cholinergic innervation density increases in the right CA2-CA3 subfield.

Limitations of the current study include the cross sectional design and the small number of participants in each group, which would call to replications of our findings using larger samples and longitudinal studies. Indeed, we can't rule out that some null results may be due to insufficient statistical power, such as the lack of statistical significance in [¹⁸F]-FEOBV uptake between PD-xMCI and PD-CN in the left hippocampus. Moreover, using probabilistic maps to delineate basal forebrain subdivisions may contribute to volumetric inconsistencies (Wang et al., 2022). Other limitations include the usage of participants already studied previously (Legault-Denis et al., 2021), the unequal gender distribution in our two PD groups, and the relatively low resolution of MRI and PET scans for the small anatomical structures defined here. However, despite these limitations, the findings described here appear as reasonably reliable, considering the very high specificity of our imaging methods and the highly selective screening of our participants in each group.

5.7 Conclusion

Although previous studies have already described an increased cholinergic innervation in PD-CN, which is particularly located in the hippocampi (Legault-Denis et al., 2021; van der Zee et al., 2022), the current analyses and results provide the first evidence that this occurs more specifically in the CA2-CA3 subfields, despite similar hippocampal atrophy between PD-CN and PD-xMCI. Moreover, we have shown here that the upregulation of cholinergic terminals is probably not a compensating process taking place as a response to a cholinergic cell death, given that the volume of basal forebrain Ch1-2 nuclei did not differ between the groups. Compensatory cholinergic

sprouting at the terminals seems therefore to underlie normal cognition in PD-CN, in response to a hippocampal atrophy involving heterosynaptic losses.

5.8 Supplementary data

The online version contains supplementary material is available at <https://doi.org/10.1007/s11682-024-00872-z>

CHAPITRE 6

CONCLUSION

6.1 Retour sur les deux articles de la thèse

Cette thèse avait pour but de caractériser les systèmes cholinergiques cérébraux chez des patients atteints de la MP avec et sans TCL, afin de mieux comprendre ce qui pourrait distinguer les patients cognitivement normaux et d'explorer la possibilité d'un phénomène compensatoire de nature cholinergique. Nous avons d'abord distingué les participants présentant une cognition normale de ceux ayant une MP-TCL à prédominance dysexécutive par une évaluation neuropsychologique rigoureuse. Cette distinction est cruciale pour étudier les caractéristiques communes et distinctes entre ces sous-populations. Dans un premier article, nous avons quantifié *in vivo* la densité de l'innervation cholinergique dans différentes régions cérébrales chez nos trois groupes de participants (MP-CN, MP-TCLe, volontaires sains) en utilisant l'imagerie moléculaire TEP et le traceur [¹⁸F]-FEOBV ciblant le TVACH. Ceci a permis d'observer une diminution comparable de l'activité du [¹⁸F]-FEOBV chez les participants avec une MP dans certaines régions corticales, principalement postérieures, mais aussi de révéler une activité cholinergique supranormale et bilatérale dans les hippocampes cérébraux des participants du groupe MP-CN exclusivement. Dans le second article, nous avons mesuré le volume des noyaux cholinergiques du prosencéphale basal ainsi que des sous-champs hippocampiques, à partir des images IRM. Nos résultats ont montré une atrophie du sous-champ hippocampique CA2-CA3 chez tous les patients atteints de la MP, avec une augmentation concomitante de l'activité du [¹⁸F]-FEOBV dans ce même sous-champ, mais seulement dans le groupe MP-CN. Aucune autre différence de volume ou d'activité du [¹⁸F]-FEOBV n'a été observé dans les autres sous-champs hippocampiques ni dans aucun des noyaux cholinergiques du prosencéphale basal.

En somme, ces deux études ont permis de confirmer certaines caractéristiques neuroanatomiques et neurochimiques liées aux systèmes cholinergiques de la MP sans démence. Ces caractéristiques incluent 1) une dénervation cholinergique corticale suivant un gradient de sévérité postéro-antérieure, 2) une atrophie spécifique du sous-champ hippocampique CA2-CA3, et 3) une préservation des noyaux cholinergiques du prosencéphale basal. Par ailleurs, une caractéristique distinctive et spécifique s'est révélée chez les patients MP présentant une cognition normale, soit

une innervation cholinergique accrue aux hippocampes, plus précisément dans le sous-champ CA2-CA3. Cette augmentation de l'activité cholinergique était non seulement retrouvée par rapport au groupe MP-TCLe, mais également par rapport aux volontaires sains, ce qui confirme que l'innervation n'est pas maintenue à un niveau normal, mais bien accrue par rapport aux sujets sains. L'activité cholinergique dans ce sous-champ est d'ailleurs la seule mesure de neuroimagerie significativement associée à la cognition, suggérant son implication dans le maintien d'une cognition normale dans la MP. Nos résultats constituent la première démonstration d'un phénomène de compensation cholinergique chez des patients avec une MP-CN, se produisant spécifiquement dans le sous-champ hippocampique CA2-CA3, malgré son atrophie, et en lien direct avec les performances cognitives.

6.2 Implication des résultats

6.2.1 Dénervation cholinergique des régions corticales postérieures

L'importante dénervation cholinergique qui a été retrouvée dans les régions corticales postérieures chez tous les participants avec une MP est concordante avec les études antérieures (Hilker et al., 2005b; Klein et al., 2010; Kuhl et al., 1996; Shimada et al., 2009; van der Zee et al., 2022). Conformément à nos attentes, la topographie et la sévérité de l'atteinte étaient similaires entre les groupes MP-CN et MP-TCLe. Bien qu'on supposait une telle similitude, cela n'avait pas encore été clairement montré au moment de la publication de ce résultat puisque les études antérieures se limitaient généralement à des échantillons de patients MP sans démence, c'est-à-dire sans distinction entre MP-CN et MP-TCL. Depuis, un second groupe a répliqué ce résultat en montrant une dénervation cholinergique similaire chez des patients avec une MP-CN et une MP-TCL nouvellement diagnostiqués (van der Zee et al., 2022). Ainsi, cette dénervation cholinergique corticale semble être non-spécifique à la présence ou non de trouble cognitif dans la MP. Il est intéressant de constater que ce schéma de dénervation cholinergique dans les régions postérieures est également retrouvé dans d'autres synucléinopathies, comme la DCL et l'AMS (Gilman et al., 2010; Klein et al., 2010), de même que dans le TiCSP (Gersel Stockholm et al., 2020). Dans cette dernière condition, l'atteinte cholinergique des régions postérieures est d'ailleurs similaire entre ceux avec et sans TCL (Gersel Stockholm et al., 2020). Soulignons aussi que ce schéma de dénervation cholinergique principalement postérieure n'est pas observé dans d'autres syndromes parkinsoniens non-synucléinopathiques, tels que la dégénérescence corticobasale ou la PSP

(Hirano et al., 2010; Kanel et al., 2022), qui relèvent davantage des taupathies. La dénervation cholinergique des régions postérieures pourrait ainsi contribuer aux diagnostics différentiels des synucléinopathies.

Bien que les dénervations cholinergiques corticales soient similaires entre la MP-TCLe et la MP-CN, le premier article de cette thèse montre aussi une petite région du cortex préfrontal droit qui s'avère plus atteinte chez les premiers que chez les seconds. Cette différence pourrait suggérer l'implication de lésions cholinergiques frontales dans la MP-TCLe. D'autres auteurs ont aussi observé une telle réduction de l'innervation cholinergique préfrontale chez des patients avec une MP-TCL *de novo* (van der Zee et al., 2022). Cette atteinte préfrontale pourrait indiquer la présence d'une MP-TCL mais son rôle demeure encore obscure, d'autant plus qu'aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre l'activité du [¹⁸F]-FEOBV dans cette région et les performances cognitives de nos participants avec une MP. Ce résultat mérite d'être étudié dans de plus larges échantillons de MP-CN et de MP-TCL.

Malgré l'importante dénervation cholinergique corticale, nos résultats appuient l'hypothèse d'une préservation des noyaux Ch4 du prosencéphale basal. Ceci est en adéquation avec la majorité des études antérieures dans la MP sans démence (Barrett et al., 2019; Berlot et al., 2022; Grothe et al., 2021; Rea et al., 2021), en dépit de certains résultats contradictoires (Lee et al., 2014; Ray et al., 2018; Schulz et al., 2018). Ceci suggère aussi que, dans la MP, la perte des terminaisons cholinergiques corticales précéderait l'atteinte des noyaux cholinergiques du prosencéphale basal. C'est d'ailleurs ce qui est montré par les modèles animaux, dans lesquels la surexpression d' α -syn pathologique et la déplétion dopaminergique induite par 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) provoquent toutes deux une dénervation cholinergique corticale importante chez des souris, sans toutefois induire de mort neuronale dans le NbM (Szegő et al., 2011). Dans le système dopaminergique, les altérations synaptiques et la dégénérescence des fibres dopaminergiques striatales précèdent également la mort neuronale de la SNc (Kordower et al., 2013). Plusieurs mécanismes sont avancés pour expliquer cette séquence, dont le coût métabolique élevé inhérent aux caractéristiques structurelles et fonctionnelles des neurones dopaminergiques nigrostriataux (Calabresi et al., 2023; Wong et al., 2019). La vulnérabilité des terminaisons cholinergiques pourrait également être liée au coût métabolique associé à l'étendue de leur

arborisation corticale, en plus de leur nature non myélinisée (Aston-Jones et al., 1985; Mesulam, 2004; Selden et al., 1998; Wu et al., 2014). En effet, les neurones de projection longs et peu ou pas myélinisés sont reconnus comme étant plus susceptibles de développer des agrégats d' α -syn (Braak et al., 2003; Orimo et al., 2011). Ces agrégats perturbent ensuite le transport axonal et compromettent l'acheminement des protéines assurant le développement, l'entretien et la survie des terminaisons neuronales (Chu et al., 2012; Volpicelli-Daley, 2017; Volpicelli-Daley et al., 2014). Ainsi, l'atteinte cholinergique corticale semble vraisemblablement débiter au niveau des terminaisons axonales les plus longues, soit les régions postérieures, et pourrait ensuite s'étendre aux régions antérieures avec l'évolution de la maladie.

6.2.2 Implication du sous-champ hippocampique CA2-CA3

Nos résultats mettent en évidence l'implication particulière du sous-champ hippocampique CA2-CA3 dans la MP sans démence. Nous avons d'abord observé une innervation cholinergique supranormale au niveau des hippocampes cérébraux chez les patients MP-CN exclusivement. La segmentation de l'hippocampe subséquente a permis de révéler que cette innervation accrue était spécifiquement localisée dans le sous-champ hippocampique CA2-CA3. De manière concomitante, une atrophie de CA2-CA3 a été détectée chez les deux groupes de patients avec une MP, sans autres changements dans le reste de l'hippocampe. Ainsi, contrairement à nos attentes, cette innervation cholinergique compensatoire n'a donc pas été accompagnée d'une augmentation du volume hippocampique.

6.2.2.1 Atrophie de CA2-CA3 et synucléinopathie

L'atrophie de CA2-CA3 observée dans ce projet est également retrouvée dans la majorité des études de volumétrie antérieures. À la différence de notre étude toutefois, ces études ont également révélé des atrophies dans d'autres sous-champs de l'hippocampe, bien que de façon inconsistante. Par exemple, certains ont observé une atrophie de CA4-DG (Pereira et al., 2013) et du subiculum (Stav et al., 2016; Xu et al., 2020), alors que d'autres ont plutôt montré une atrophie isolée de CA1 (Becker et al., 2020). Ces inconsistances dans l'étendue de l'atrophie hippocampique pourraient en partie s'expliquer par l'inclusion, dans un même groupe, de patients avec une MP-CN, une MP-TCL, ou une MP sans spécification à l'égard du statut cognitif. Le phénotype d'atteintes cognitives pourrait ainsi être associé à des schémas d'atrophie hippocampique différents. De plus, des

variations méthodologiques, notamment dans le protocole d'acquisition d'images IRM et la méthode de segmentation de l'hippocampe, ont pu contribuer à ces incohérences. En dépit de ces variables potentiellement confondantes, la récurrence de l'atrophie de CA2-CA3 retrouvée parmi les études souligne l'importance de ce sous-champ dans la MP et suggère une caractéristique neuropathologique commune à l'ensemble des profils cognitifs de la MP, incluant la cognition normale.

Tel que précisé dans le deuxième article de cette thèse, l'atrophie marquée de CA2-CA3 dans la MP pourrait être associée aux agrégats d' α -syn dans ce sous-champ, qui s'avère être tout aussi sévère chez les patients avec que sans TCL (Liu et al., 2019). Il a été maintes fois établie que CA2 est le sous-champ hippocampique le plus précocement et le plus sévèrement touché par l'accumulation d' α -syn dans la MP (Braak et al., 2003; Flores-Cuadrado et al., 2016; Villar-Conde et al., 2021). Étonnamment, cette accumulation n'entraîne toutefois pas de mort neuronale ou gliale (Churchyard & Lees, 1997; Froula et al., 2018; Joelsing et al., 2006; Nouraei et al., 2018; Villar-Conde et al., 2021), mais semble plutôt provoquer des altérations synaptiques, en affectant notamment les structures dendritiques. Des études chez l'animal ont montré que l'injection de fibrilles pathologiques d' α -syn dans l'hippocampe n'induit pas de mort cellulaire, mais provoque plutôt une réduction significative d'environ 50 % de la densité des épines dendritiques (Froula et al., 2018; Wu et al., 2019). Chez l'humain, des observations similaires ont été faites dans la DCL, où les inclusions d' α -syn était associée à une perte quasi totale des dendrites (Kramer & Schulz-Schaeffer, 2007). Il est donc possible que l'atrophie de CA2-CA3 dans la MP reflète l'impact pathologique des agrégats d' α -syn sur la perte dendritique de ces sous-champs (Bellucci et al., 2016; Schulz-Schaeffer, 2010; Volpicelli-Daley et al., 2016). Nous avons constaté toutefois que cela n'est pas le cas des terminaisons cholinergiques projetant vers CA2-CA3 qui, non seulement ne diminuent pas, mais augmentent en nombre.

6.2.2.2 Compensation cholinergique présynaptique dans CA2-CA3

Parallèlement à l'atrophie, l'accumulation d' α -syn dans CA2 pourrait susciter des adaptations présynaptiques compensatoires. Comme mentionné précédemment, des études chez l'animal et post-mortem chez des patients atteints de la MP ont mis en évidence de possibles mécanismes de protection cellulaires face aux inclusions d' α -syn dans l'hippocampe, tel qu'une augmentation de

l'arrimage des vésicules (Froula et al., 2018), une élévation des niveaux de synaptophysine (Nouraei et al., 2018) et des régulations à la hausse dans l'expression de certaines protéines modulant les fonctions synaptiques (Villar-Conde et al., 2021). L'innervation cholinergique accrue dans CA2-CA3 que nous avons identifiée pourrait ainsi refléter une telle adaptation présynaptique compensatoire face à l'accumulation d' α -syn dans CA2 et notamment stimuler le rôle neuroprotecteur associé à l'activation des récepteurs nicotiques $\alpha 7$. Ce type de récepteurs est présent en forte densité dans l'hippocampe (Fabian-Fine et al., 2001) et il a été montré que leur activation favorise la dégradation des agrégats d' α -syn (Zhao et al., 2021). En outre, l'activation des récepteurs nicotiques $\alpha 7$ situés sur la microglie contribue à réguler la réponse inflammatoire dans l'hippocampe, en prévenant l'expression de facteurs pro-inflammatoires et en favorisant l'élimination des agrégats d' α -syn et des débris extracellulaires (Lee et al., 2008; Li et al., 2019; Suzuki et al., 2006).

Il est possible que l'augmentation de l'innervation cholinergique dans les hippocampes, issue des fibres ascendantes de Ch1-Ch2 du prosencéphale basal, constitue un mécanisme compensatoire en réponse aux lésions corticales d'origines hétérosynaptiques, c'est-à-dire impliquant d'autres fibres neurochimiquement définies (ex. glutamatergiques, GABAergiques, noradrénergiques, etc.), intrinsèques au cortex ou à l'hippocampe lui-même (Buddhala et al., 2015; Pagonabarraga et al., 2021; Schapira et al., 2017; Terkelsen et al., 2022). En présence de réseaux locaux perturbés, la voie cholinergique septo-hippocampique pourrait ainsi être mobilisée de façon compensatoire. L'hippocampe possède des capacités uniques de réorganisation structurelle et fonctionnelle face aux lésions cérébrales (Fleischer et al., 2017; O'Sullivan et al., 2022; Tung et al., 2022), notamment soutenues par des processus de synaptogenèse réactive et le remodelage synaptique (Cotman & Scheff, 1979; Leuner & Gould, 2010; Mufson et al., 2015). En outre, l'hippocampe possède des connexions directes avec le cortex frontal et la plasticité de ces connexions peut être déclenchée par toute perturbation des projections dopaminergiques provenant de l'ATV (Calabresi et al., 2013), que l'on sait touchée dans la MP (Alberico et al., 2015). Bien que le sous-champ hippocampique CA2 ne projette pas directement aux régions frontales, on suppose qu'il exerce une influence majeure sur les autres régions hippocampiques grâce à ses projections massives vers CA1 et CA3 (Lehr et al., 2021). Nos résultats montrent d'ailleurs une forte corrélation entre l'activité cholinergique dans l'hippocampe et la cognition. Des travaux antérieurs ont également montré

l'implication de l'innervation cholinergique hippocampique dans le fonctionnement exécutif et mnésique de patients avec une MP sans démence (van der Zee et al., 2020). Par ailleurs, des études d'imagerie fonctionnelle ont rapporté un recrutement accru de l'hippocampe chez des patients MP sans démence lors de tâches d'apprentissage (Carbon et al., 2010) et de planification (Dagher et al., 2001), et cette activation était associée à la préservation des performances cognitives au fil du temps (Nagano-Saito et al., 2016). Cette activation de l'hippocampe était non seulement absente chez les patients MP présentant un déclin cognitif, mais également chez les sujets sains (Carbon et al., 2010). Ces différentes évidences pourraient suggérer le recrutement compensatoire de l'hippocampe et de la voie cholinergique septo-hippocampique dans la MP pour maintenir les performances cognitives, en raison de la perturbation des réseaux induite par la maladie (Stern et al., 2020).

Ainsi, l'innervation cholinergique accrue aux hippocampes semble s'inscrire dans un phénomène compensatoire présynaptique face aux lésions neurodégénératives de la MP. Il est peu probable que cette hyperactivité cholinergique résulte d'une compensation en réponse à la dégénérescence des corps cellulaires. En effet, le volume des noyaux cholinergiques Ch1-Ch2 chez les patients avec une MP était similaire à celui des volontaires sains, ce qui est d'ailleurs concordant avec les études antérieures montrant la préservation de ces noyaux (Berlot et al., 2022; Hall et al., 2014; Liu et al., 2019; Ray et al., 2018; Rea et al., 2021). Par conséquent, nous pouvons affirmer avec un bon degré de certitude que ce phénomène compensatoire survient au niveau des terminaisons cholinergiques, et n'implique pas les corps cellulaires cholinergiques.

6.2.3 Entre dégénérescence et compensation

La MP est précédée d'une période présymptomatique prolongée durant laquelle la dégénérescence évolue progressivement et silencieusement. L'atteinte nigrostriatale débiterait d'ailleurs plus d'une décennie avant l'apparition des premiers signes moteurs (de la Fuente-Fernández et al., 2011; Kuramoto et al., 2013). Au moment du diagnostic, la neurodégénérescence et l'accumulation des agrégats d' α -syn sont ainsi bien avancées (Braak et al., 2003). Ceci illustre la remarquable capacité du cerveau à compenser face à l'atteinte cérébrale progressive, jusqu'à un seuil critique où les mécanismes compensatoires ne suffisent plus et les signes cliniques apparaissent.

Cette capacité de compensation pourrait également jouer un rôle déterminant dans le maintien des fonctions cognitives chez les patients avec une MP-CN, en dépit de lésions cérébrales cholinergiques similaires à ceux avec une MP-TCL. Cette compensation cholinergique semble débiter précocement, avant même les premiers signes cliniques de la maladie. Chez des porteurs asymptomatiques d'une mutation de la kinase-2 à répétition riche en leucine (LRRK2 : *leucine-rich repeat kinase-2*), une population à haut risque de développer la MP, une activité cholinergique accrue a été observée dans le cortex par rapport aux sujets sains (Liu et al., 2018). Cette plus forte activité cholinergique pourrait contribuer à la plus faible prévalence de troubles cognitifs et de démence chez les porteurs de cette mutation développant une MP (Srivatsal et al., 2015). Cependant, il reste à déterminer si une telle compensation se produit également au niveau des hippocampes, car aucune étude n'a encore abordé cette question.

Outre son installation précoce, la compensation cholinergique semble s'étendre au-delà des hippocampes dans les phases initiales de la maladie. Une récente étude chez des patients MP nouvellement diagnostiqués, en plus de confirmer la présence d'une compensation cholinergique hippocampique, a révélé une augmentation de l'innervation cholinergique dans diverses régions corticales et sous-corticales (van der Zee et al., 2022). Il semble ainsi que la compensation cholinergique soit plus étendue en début d'évolution, mais nos résultats suggèrent qu'elle tend à s'épuiser avec la progression de la maladie, à l'exception de celle au niveau hippocampique qui persiste chez les patients MP-CN. L'épuisement de ce phénomène compensatoire au niveau cortical et sous-cortical pourrait être lié à la plus grande vulnérabilité des fibres cholinergiques corticales, comme précédemment mentionnée, ainsi qu'à la dégénérescence des noyaux mésopontins Ch5-Ch6 survenant tôt dans la MP (Gai et al., 1991; Jellinger, 1988; Rinne et al., 2008). En revanche, les noyaux Ch1-Ch2 démontrent une résilience particulière, autant dans la MP avec et sans démence (Gargouri et al., 2019; Hall et al., 2014; Liu et al., 2019; Schulz et al., 2018), ce qui pourrait contribuer à la persistance de la compensation cholinergique dans les hippocampes cérébraux.

6.2.3.1 Réserve cognitive/cérébrale et mécanismes de compensation cholinergique

Le phénomène de compensation cholinergique pourrait être lié au concept de « réserve », lequel offre un cadre théorique pour expliquer la discordance entre l'ampleur des lésions cérébrales et la

préservation des fonctions cognitives. Ce construit suggère que l'accumulation progressive d'une richesse neuronale au cours de la vie permettrait de mieux résister aux impacts d'une neuropathologie (Cabeza et al., 2018). La constitution d'une telle réserve serait influencée par des facteurs génétiques et environnementaux, tels que l'engagement social et professionnel, un niveau d'éducation élevé, la participation à des activités stimulantes, une saine alimentation et de l'activité physique régulière (Alvares Pereira et al., 2022; Corbo et al., 2023; Song et al., 2022). Ce concept est fréquemment avancé pour expliquer les variabilités individuelles des performances cognitives lors du vieillissement normal et pathologique (Gelfo et al., 2018; Stern et al., 2019), bien qu'il ne prévienne pas nécessairement le développement de maladies neurodégénératives. Dans le contexte de la MP, une forte réserve cognitive est reconnue comme un facteur de protection contre le déclin cognitif et la démence (Guzzetti et al., 2019; Hindle et al., 2016).

Il est aussi d'usage de distinguer la réserve cérébrale et la réserve cognitive, la première étant davantage physiologique, alors que la seconde est plutôt fonctionnelle. La réserve cérébrale se rapporte aux attributs structuraux du cerveau permettant une meilleure résilience face aux lésions pathologiques, comme la taille du cerveau ou le nombre de neurones et de synapses. La réserve cognitive réfère plutôt à la capacité fonctionnelle du cerveau à optimiser ses performances par le recours à des stratégies ou à des réseaux alternatifs de traitement de l'information (Stern et al., 2019, 2020). Cette distinction reste néanmoins conceptuelle puisqu'il s'agit de deux niveaux d'analyses (l'un biologique, l'autre fonctionnel) d'un même phénomène, soit la résilience cérébrale face aux neuropathologies.

Bien que notre compréhension des mécanismes biologiques sous-tendant cette résilience demeure incomplète, on suppose que la réserve cognitive et cérébrale induit des changements structurels, cellulaires, et moléculaires, notamment via l'activation de réseaux cérébraux alternatifs, la stimulation de la neurogenèse et de la synaptogenèse, ainsi que la modulation de neurotransmetteurs et de neurotrophines (Arenaza-Urquijo et al., 2013; Nithianantharajah & Hannan, 2006; Yoshizawa et al., 2014). Ainsi, une réserve cérébrale et cognitive élevée pourrait non seulement expliquer le maintien de performances cognitives normales dans la MP-CN, mais également être associée au mécanisme de compensation cholinergique persistant dans les hippocampes.

6.3 Validité et fiabilité des résultats

Cette thèse a contribué aux connaissances concernant l'implication des systèmes cholinergiques cérébraux dans la MP sans démence. La contribution originale de ce projet réside toutefois dans la mise en évidence d'un mécanisme compensatoire cholinergique au niveau de l'hippocampe, qui pourrait contribuer au maintien d'une cognition normale dans cette maladie. Historiquement, la recherche s'est principalement concentrée sur la caractérisation et les déterminants des déficits cognitifs dans la MP, laissant les mécanismes de compensation relativement inexplorés. Bien que l'implication des systèmes cholinergiques soit reconnue depuis plusieurs décennies dans la MP (Bohnen et al., 2003; Hall et al., 2014; Reisine et al., 1977; Ruberg et al., 1982; van der Zee et al., 2020), les résultats de cette thèse sont la première démonstration d'un phénomène cholinergique compensatoire au niveau de l'hippocampe, apportant des éléments de réponses fiables sur ce qui distingue les patients atteints d'une MP avec et sans TCL. Ceci peut être attribuable, du moins en partie, au recours à des méthodes d'imagerie particulièrement précises, notamment l'utilisation d'un radiotracer TEP hautement spécifique du TVACh. Contrairement aux radiotraceurs traditionnellement utilisés ciblant l'AChE ou les récepteurs cholinergiques, le [¹⁸F]-FEOBV se fixe uniquement aux terminaisons axonales cholinergiques (Gilmor et al., 1996; Okkels et al., 2023). Cette spécificité a probablement contribué à révéler un phénomène auparavant inaccessible avec les autres radiotraceurs. La constitution rigoureuse de nos groupes de patients MP selon leur profil cognitif a aussi été déterminante, puisque la mise en évidence de mécanismes compensatoire demeure difficile à observer sans cette distinction (Horsager et al., 2022).

6.3.1 Limites

La taille restreinte de notre échantillon représente la principale faiblesse de ce projet, mais ne diminue en rien la pertinence et la fiabilité des résultats obtenus. D'abord, plusieurs des résultats concordent avec les connaissances actuelles sur le sujet, incluant la dénervation corticale et la préservation des noyaux cholinergiques du prosencéphale basal. Ensuite, l'augmentation *in vivo* de l'activité du [¹⁸F]-FEOBV dans la MP-CN ne se limite pas à un effet statistique de groupe, mais est observée dans les images TEP de chacun des participants de ce groupe. De plus, bien que nous avons été les premiers à identifier une innervation cholinergique accrue dans l'hippocampe, ce résultat a été répliqué dans une étude ultérieure en utilisant une méthodologie similaire, mais chez des patients avec une MP nouvellement diagnostiquée (van der Zee et al., 2022). Cette dernière

étude a également montré des évidences de compensation cholinergique dans certaines régions cérébrales additionnelles, ce qui suggère une mise en place précoce d'un processus compensatoire cholinergique dans la MP, suivie de l'épuisement de cette compensation dans la plupart des régions cérébrales.

Bien que nos résultats soient cohérents avec la littérature et qu'ils aient été répliqués, un effet de genre pourrait être évoqué puisque le groupe MP-TCLe était uniquement composé d'hommes et que certaines évidences suggèrent une influence du genre sur l'activité cholinergique. Dans la MP, la dénervation corticale est plus importante chez les hommes que chez les femmes (Kotagal et al., 2013), mais au niveau des hippocampes, les études animales et humaines montrent plutôt que l'activité cholinergique est plus élevée chez les hommes (Giacobini & Pepeu, 2018). Néanmoins, l'augmentation de l'innervation cholinergique dans le groupe MP-CN comparativement aux volontaires sains supporte l'hypothèse que ce phénomène compensatoire ne soit pas lié au genre. D'ailleurs, nos résultats n'indiquent pas que l'augmentation cholinergique soit spécifique aux femmes. L'absence de femme dans le groupe MP-TCLe constitue néanmoins une limite puisque, d'une part, cela réduit la généralisation de nos conclusions à l'ensemble des patients atteints de la MP. D'autre part, cela ouvre la possibilité que les femmes avec une MP-TCLe présentent des caractéristiques cholinergiques distinctes de celles observées chez les hommes.

Par ailleurs, nous ne pouvons exclure le rôle potentiel des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires dans nos résultats puisqu'aucune mesure de la charge amyloïde ou de taupathie n'a été réalisée. Néanmoins, ces stigmates sont généralement associés à la MP-D et à une MA concomitante (Coughlin et al., 2020; Sabbagh et al., 2009; Aarsland et al., 2021). Dans la MP sans démence, la prévalence de l'accumulation pathologique de bêta-amyloïde et des dégénérescences neurofibrillaires est comparable à celle des sujets âgés normaux (Petrou et al., 2015; Winer et al., 2018; Bellomo et al., 2020) et ces stigmates sont généralement associés à une MP-TCLa (Adler et al., 2010; Dugger et al., 2015; Knox et al., 2020; Oh et al., 2021). Comme notre groupe MP-TCLe présentait exclusivement des atteintes exécutives et que les profils amnésiques ont été exclus, il est peu probable que l'accumulation bêta-amyloïde et les dégénérescences neurofibrillaires aient influencé nos résultats de façon significative, bien que cette possibilité ne puisse être complètement écartée.

6.4 Perspectives futures et implications cliniques

Les résultats de cette thèse, ainsi que les hypothèses qu'ils génèrent, incitent à poursuivre l'exploration des mécanismes compensatoires dans la MP. Des études longitudinales sur de larges échantillons, incluant des individus à risque de développer la MP et à différents stades de la maladie, seront essentielles pour mieux caractériser les changements cholinergiques durant le développement prodromique et la progression de la maladie. L'intégration de mesures de la réserve cognitive et cérébrale permettrait également d'enrichir notre compréhension des facteurs influençant la compensation et la décompensation cholinergique. Par ailleurs, la spécificité et la sensibilité du [¹⁸F]-FEOBV offre un potentiel prometteur pour évaluer l'impact de différents traitements pharmacologiques et non pharmacologiques sur le système cholinergique dans la MP.

Les résultats de cette thèse ont également des implications théoriques et cliniques. Par exemple, ils viennent appuyer les différentes théories sur la résilience cérébrale et la réserve cognitive, illustrant la remarquable plasticité du cerveau humain à s'adapter aux dommages neurologiques. Cliniquement, nos résultats renforcent l'intérêt pour l'utilisation précoce de médicaments inhibiteurs d'AChE chez les patients avec une MP-TCL, et valorisent les interventions de stimulations cognitives visant à promouvoir la neuroplasticité (Zhang et al., 2020). Toutefois, devant l'efficacité limitée et temporaire des actuels traitements contre le déclin cognitif dans la MP (Bayram et al., 2023), la prévention reste à privilégier, notamment par la promotion des facteurs à long terme qui stimulent la réserve cognitive (Piras et al., 2011; Rouillard et al., 2017).

Enfin, ce projet de thèse encourage à repenser notre approche des maladies neurodégénératives traditionnellement centrée sur les déficits pour y inclure l'étude des processus compensatoires et de réorganisation neuronale. Cette ouverture conceptuelle promet d'enrichir notre compréhension de la neuropathologie et de stimuler de nouvelles perspectives de recherche sur la plasticité cérébrale, avec des impacts qui s'étendent bien au-delà de la MP et du vieillissement pathologique.

6.5 Conclusion

En conclusion, cette thèse a significativement enrichi notre compréhension de l'implication des systèmes cholinergiques cérébraux dans la MP sans démence. Nos résultats confirment que l'importante dénervation cholinergique dans les régions corticales postérieures se manifeste

indépendamment du statut cognitif, en plus de montrer que l'atteinte cholinergique corticale débute par des altérations synaptiques au sein des terminaisons axonales plutôt qu'au niveau des corps cellulaires. Surtout, cette thèse s'est distinguée par la mise en évidence d'un processus compensatoire cholinergique soutenant la cognition normale chez les patients avec une MP, ainsi que par l'exploration du rôle de la voie septo-hippocampique. Pour la première fois, une augmentation de l'innervation cholinergique dans le sous-champ CA2-CA3 de l'hippocampe a été montrée, pointant vers une implication de ce processus compensatoire dans la préservation des capacités cognitives malgré la progression pathologique de la MP.

ANNEXE A

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA MP-TCL SELON LA MDS

I. Critères d'inclusion

- Diagnostic de MP selon les critères de la *UK PD Brain Bank*
- Déclin progressif des capacités cognitives dans le contexte d'une MP établie, rapporté par le patient ou un proche, ou observé par le clinicien
- Atteintes cognitives objectivées lors de tests neuropsychologiques formels ou sur une échelle de fonctionnement cognitif global (voir section III)
- Les atteintes cognitives ne doivent pas être suffisantes pour interférer de manière significative avec l'autonomie fonctionnelle du patient, mais des difficultés subtiles peuvent être présentes lors de tâches complexes

II. Critères d'exclusion

- Diagnostic de MP-D selon les critères proposés par le groupe de travail de la MDS
- Autres causes primaires expliquant l'atteinte cognitive (ex. délirium, accident vasculaire cérébral, dépression majeure, anomalies métaboliques, effets secondaires de médication, trauma crânien)
- Autres troubles comorbides associés à la MP (ex. déficience motrice ou anxiété sévère, dépression, somnolence diurne excessive, psychose) qui, selon l'avis du clinicien, influencent de manière significative les tests cognitifs

III. Lignes directrices spécifiques pour les catégories MP-TCL de niveau I et II

A. Niveau I (évaluation abrégée)

- Atteinte cognitive objectivée sur une échelle de fonctionnement cognitif global validée pour la MP, ou
- Atteinte cognitive objectivée à au moins deux tests, lorsqu'une courte batterie de tests neuropsychologiques est effectuée (c'est-à-dire que la batterie comprend moins de deux tests dans chacun des cinq domaines cognitifs, ou que moins de cinq domaines cognitifs sont évalués)

B. Niveau II (évaluation complète)

- Évaluation neuropsychologique incluant deux tests dans chacun des cinq domaines cognitifs (attention/mémoire de travail, fonctions exécutives, langage, mémoire et habiletés visuospatiales)
- Atteinte cognitive objectivée dans au moins deux tests neuropsychologiques, soit un déficit à deux tests d'un même domaine cognitif, ou à un test dans deux domaines cognitifs différents
- L'atteinte cognitive aux tests neuropsychologiques peut être objectivée par :
 - des performances inférieures d'environ un à deux écarts-types aux normes appropriées, ou
 - un déclin significatif sur une série de tests cognitifs, ou
 - un déclin significatif par rapport au niveau prémorbide estimé

IV. Classification du sous-type de MP-TCL

- MP-TCL à un seul domaine : atteinte à deux tests dans un seul domaine cognitif (préciser le domaine), les autres domaines ne sont pas altérés
- MP-TCL multi-domaines : atteintes à au moins un test dans deux domaines cognitifs ou plus (préciser les domaines)

Traduction libre du Tableau 1 retouvé dans Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines, Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., Adler, C. H., Marder, K., Williams-Gray, C. H., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M. C., Burn, D. J., Barker, R. A., & Emre, M. *Movement disorders*, 2012, vol. 27, no 3, p.351, utilisé avec l'autorisation de John Wiley & Sons; autorisation transmise par le Copyright Clearance Center Inc. (License #1481532-1).

ANNEXE B

DESCRIPTION ET PROPRIÉTÉS PSYCHOMÉTRIQUES DES INSTRUMENTS PSYCHOLOGIQUES ET NEUROPSYCHOLOGIQUES UTILISÉS

B.1 Échelle de dépression gériatrique à 15 items (GDS-15)

La dépression est fréquemment retrouvée chez les patients atteints de la MP (Slaughter et al., 2001), mais ce trouble de l'humeur peut induire une variable confondante en raison de son impact sur le fonctionnement cognitif (Butterfield et al., 2010). De plus, il s'agit d'un critère d'exclusion pour le diagnostic de la MP-TCL (Litvan et al., 2012). Ainsi, l'échelle de dépression gériatrique (GDS; *Geriatric Depression Scale*) (Yesavage et al., 1982), une mesure autorapportée développée pour détecter la présence de symptômes dépressifs chez les individus âgés, a été utilisée pour dépister la présence de dépression chez nos participants. La GDS possède d'excellentes propriétés psychométriques (consistance interne : .71-.84; split-half : .73; test-retest : .84-.85), en plus d'être fortement corrélée avec d'autres échelles de dépression reconnues telles que l'Inventaire de dépression de Beck (.73-.90) et l'Échelle de dépression d'Hamilton (.33-.83) (Lezak et al., 2012; Strauss et al., 2006; Yesavage et al., 1982). L'avantage de la GDS est l'absence d'items somatiques qui peuvent se confondre avec les symptômes moteurs de la MP, ce qui rend cet outil particulièrement adéquat pour dépister la présence de symptômes dépressifs chez nos participants atteints de la MP (Williams et al., 2012). Des études de validation chez une population parkinsonienne ont aussi rapporté des qualités psychométriques semblables à celles retrouvées dans une population âgée saine. Un score de ≥ 5 s'avère optimal pour suggérer la présence de dépression chez la personne âgée saine ou atteinte de la MP (Strauss et al., 2006; Weintraub et al., 2006). L'obtention d'un tel score recommande l'investigation plus approfondie d'une dépression majeure répondant aux critères du DSM-5 (American Psychiatric Association, 2015).

B.2 Échelle du fonctionnement cognitif global

B.2.1 Échelle de démence de Mattis – 2^e édition (DRS-2)

La deuxième édition de l'échelle de démence de Mattis (DRS-2; *Dementia Rating Scale-Second Edition*) est un instrument largement reconnu et validé pour l'évaluation du fonctionnement cognitif global chez les individus âgés de 56 à 105 ans (Jurica et al., 2001). Ce test est relativement

rapide à administrer; 10 à 15 minutes pour les sujets sains, et 30 à 45 minutes pour ceux avec des atteintes cognitives plus sévères. La DRS-2 permet d'obtenir un score total global (/144), composé de la somme de cinq sous-échelles évaluant une variété de domaines cognitifs plus spécifique (attention, initiation/persévération, construction, conceptualisation, mémoire) (Lezak et al., 2012). Mainte fois validée chez une population atteinte de la MA (Monsch, 1995; Shay et al., 1991), la DRS-2 a aussi été validée chez des patients atteints de la MP (Brown et al., 1999). Ce test a de bonnes qualités psychométriques, sa fidélité test-retest est excellente (.97) pour le score total et sa consistance interne est relativement élevée, oscillant entre .75 et .95 selon les sous-échelles et la population étudiée. De plus, sa validité de construit a été confirmée dans plusieurs études (Lezak et al., 2012). Chez des patients atteints de la MP, l'on suggère un score de $\leq 123/144$ comme seuil pour détecter une démence (Llebaria et al., 2008) et un score de $< 138/144$ pour la présence de TCL (Pirogovsky et al., 2014; Villeneuve et al., 2011).

B.2.2 Échelle d'évaluation des fonctions cognitives de la MP (PD-CRS)

L'échelle d'évaluation des fonctions cognitives de la maladie de Parkinson (PD-CRS; *Parkinson's Disease – Cognitive Rating Scale*) a été spécialement conçue pour évaluer les habiletés cognitives souvent touchées dans la MP (Pagonabarraga et al., 2008). Comme mentionné précédemment, on retrouve une forte prévalence de MP-TCL dès les premiers stades de la maladie, majoritairement caractérisée par des atteintes exécutives, mais pouvant également inclure des altérations visuospatiales, de mémoire et/ou de langage (Aarsland et al., 2010; Caviness et al., 2007; Foltynie et al., 2004; Muslimovic et al., 2005). Or, la plupart des outils utilisés pour évaluer les atteintes cognitives dans la MP n'incluent peu ou pas d'items sensibles aux fonctions instrumentales, avec un accent exagéré sur les fonctions dépendantes des régions fronto-souscorticales (Kulisevsky & Pagonabarraga, 2009). Afin d'adresser le spectre d'atteintes cognitives possibles dans la MP, la PD-CRS est composée de deux sous-échelles, la première (/104) évalue les fonctions cognitives davantage soutenues par les régions fronto-souscorticales : attention soutenue, mémoire de travail, fluence verbale alternée et d'action, dessin de l'horloge, rappel verbal libre immédiat et différé. La deuxième sous-échelle (/30) évalue les fonctions instrumentales davantage soutenues par les régions corticales postérieures: dénomination et copie de l'horloge. L'addition de ces deux sous-échelles permet d'obtenir un score global sur 134. Ce test permet ainsi de déterminer le type d'atteintes qui prédomine (exécutives vs instrumentales), et ce, en très peu de temps (15 à 25

minutes) (Pagonabarraga et al., 2008). De plus, ce test présente de bonnes propriétés psychométriques, comme un coefficient de corrélation intraclass (ICC) de 0.87 avec la DRS, et des corrélations variant entre 0.64 et 0.87 avec d'autres tests validés, tels que les 15 mots de Rey, le test de dénomination de Boston, et le test de jugement d'orientation de lignes. La PD-CRS possède également une bonne fidélité test-retest (0.75), un excellent accord interjuge (0.94) et une forte consistance interne (0.82) (Pagonabarraga et al., 2008). Bref, ce test est valide et sensible aux déficits fronto-souscorticaux et corticaux, tout en offrant des seuils pour détecter la présence d'une MP-D et d'une MP-TCL. De plus, la PD-CRS semble mieux adaptée que d'autres échelles généralement utilisées pour mesurer le fonctionnement cognitif global de patients atteints de la MP. Par exemple, la DRS-2 affiche un manque de consistance entre les fonctions évaluées et le profil d'altération neuropsychologique généralement retrouvé dans la MP, en plus d'être moins sensible pour détecter les atteintes cognitives dans la MP en raison des effets plafonds retrouvés sur plusieurs de ses sous-échelles (attention, construction, mémoire) (Pagonabarraga et al., 2008).

Ainsi, la PD-CRS est un outil particulièrement adapté pour évaluer de façon unifiée (sous un seul score) les atteintes cognitives dans la MP, tout en présentant de fortes qualités psychométriques. Ce test est assez sensible pour détecter des atteintes cognitives précoces et différencier adéquatement les patients ayant une MP avec et sans TCL. De plus, le large étendu que permet le score total (/134) en fait une mesure de choix pour effectuer des corrélations avec les données de neuroimagerie.

B.2.3 Évaluation cognitive de Montréal (MoCA)

Le MoCA est la deuxième mesure cognitive qui a été corrélée avec les données de neuroimagerie. Il s'agit d'un outil rapide et facile à administrer pour détecter la présence de troubles cognitifs (Nasreddine et al., 2005). Le MoCA permet de faire une brève évaluation de plusieurs domaines cognitifs (attention, fonctions exécutives, langage, habiletés visuospatiales, mémoire) et a été validé chez une population de patients MP avec et sans TCL (Dalrymple-Alford, 2010; Hoops et al., 2009). Le MoCA possède aussi de bonnes propriétés psychométriques, avec un coefficient test-retest de 0.79 et un accord interjuge de 0.81 (Gill et al., 2008). Finalement, le MoCA possède une plus grande sensibilité que l'Échelle de statut mental (MMSE; *Mini-Mental State Examination*) chez des patients avec une MP (Dalrymple-Alford, 2010; Hoops et al., 2009).

B.3 Habiletés langagières

L'évaluation des habiletés langagières lors du dépistage neuropsychologique a permis de détecter la présence d'atteintes langagières et d'éviter d'inclure ce type de profil cognitif dans les groupes MP-TCLe ou MP-CN. Trois tests validés ont été utilisés pour évaluer le langage chez nos participants.

B.3.1 Test de dénomination de Boston

Le Test de dénomination de Boston (BNT; *Boston Naming Test*) est composé d'images à l'encre noire que le sujet doit reconnaître et nommer, et un indice sémantique et/ou phonétique peut être donné en cas de difficulté à nommer l'image (Kaplan et al., 1983). Ce test permet d'évaluer les troubles de dénomination et d'évaluer l'intégrité de la mémoire sémantique (Lezak et al., 2012). La version abrégée du BNT à 30 items de Rouleau et Denault (non publié) a été utilisée puisque cette version inclut les images les plus sensibles à un trouble du langage et/ou un trouble visuo-perceptif, tout en étant plus courte à administrer (5 à 10 minutes) que la version longue à 60 items. Les normes maison d'Isabelle Rouleau ont été utilisées puisqu'elles sont adaptées à une population québécoise francophone de 50 à 88 ans.

B.3.2 Sous-test Similarités

Le sous-test Similarité provient de la quatrième édition de l'Échelle d'intelligence de Wechsler (WAIS-IV; *Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition*) (Wechsler, 2010). Dans ce sous-test, le sujet est appelé à expliquer ce que deux concepts verbaux ont en commun et des points sont accordés selon l'exactitude et le degré d'abstraction de la réponse. Ainsi, ce sous-test permet d'évaluer la formation de concepts verbaux et constitue une bonne mesure des capacités d'abstraction verbale. Ce sous-test possède une bonne fidélité test-retest, tant chez des sujets âgés sains que chez ceux présentant des atteintes cognitives (Lezak et al., 2012), et des normes sont disponibles pour les Canadiens âgés de 16 à 90 ans.

B.3.3 Sous-test Compréhension

Le sous-test Compréhension provient également de la WAIS-IV et permet d'évaluer les capacités de raisonnement pratique et de conceptualisation verbale. Le sujet doit répondre à différentes questions de jugement, de sens commun et d'interprétation de proverbes. Ce sous-test possède de

bonnes propriétés psychométriques, en plus d'une bonne consistance interne et temporelle. La fidélité de ce sous-test est élevée, même chez des populations cliniques cérébrolésées, TCL ou atteintes de la MA. Sur le plan de sa validité, il est fortement corrélé à l'Indice de compréhension verbale (.83) de la WAIS-IV (Lezak et al., 2012) et des normes canadiennes pour des sujets âgés de 16 à 90 ans sont disponibles.

B.4 Habiletés visuospatiales

Les déficits visuospatiaux sont relativement fréquents dans la MP et seraient associés à une atteinte des régions corticales postérieures (Abe, 2003; Biundo et al., 2013), en plus d'être un facteur de risque important au développement d'une démence (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012; Svenningsson et al., 2012; Williams-Gray et al., 2007, 2009). L'évaluation des habiletés visuospatiales était ainsi cruciale pour éviter d'inclure ce type d'atteintes dans ce projet. Trois tests validés ont été utilisés.

B.4.1 Sous-test Silhouettes

Le sous-test Silhouettes provient de la Batterie de perception visuelle des objets et de l'espace (VOSP; *Visual Object and Space Perception Battery*). Ce sous-test est constitué d'images représentant l'ombre d'objets et d'animaux communs, présentées sous un angle de vue inhabituelle. Le sujet doit identifier chaque représentation selon différents niveaux de difficulté (Warrington & James, 1991). Ce test permet d'évaluer les processus perceptuels en plus de l'intégrité des aires corticales postérieures en raison de sa sensibilité aux atrophies de ces régions (Videaud et al., 2009). D'après une étude de validation sur un échantillon de sujets âgés, ce sous-test comporte de bonnes propriétés psychométriques, telles qu'une spécificité de 70%, une consistance interne de .70 et l'absence d'effet plafond (Bonello et al., 1997). On retrouve cependant un effet de l'âge, de l'éducation et du genre sur les performances à la VOSP. Ainsi, les normes utilisées dans ce projet ont été celles de Herrera-Guzmán et coll. (2004) puisqu'elles sont adaptées aux personnes âgées et proposent des normes selon l'âge, l'éducation et le genre. Même si la population étudiée pour constituer ces normes était espagnole, des performances et des propriétés psychométriques semblables ont été obtenues sur une population américaine âgée (Bonello et al., 1997; Herrera-Guzmán et al., 2004).

B.4.2 Copie de la Figure complexe de Rey

La copie de la Figure complexe de Rey a été utilisée pour évaluer les habiletés visuomotrices, d'organisation perceptuelle et de construction visuospatiale (Knight & Kaplan, 2003). De plus, cette tâche offre une bonne cohérence interne, avec un coefficient alpha satisfaisant ($>.60$), et un excellent accord interjuge ($>.90$) (Knight & Kaplan, 2003; Lezak et al., 2012). Le système de cotation stricte sur 36 points (Meyers & Meyers, 1995) et les normes francophones québécoises pour les personnes âgées de 50 à 91 ans ont été utilisés (Tremblay et al., 2015). Cette copie de figure complexe permet également d'obtenir des informations sur d'autres processus cognitifs, dont le fonctionnement exécutif. Les informations qualitatives recueillies pendant la copie ont ainsi contribué à départager les atteintes visuo-perceptives, de celles davantage sous-tendues par des déficits exécutifs. En effet, les patients ayant des lésions cortico-postérieures font davantage des erreurs d'organisation spatiale, alors que les patients ayant des lésions frontales ont surtout des difficultés de planification lors de la copie (Lezak et al., 2012).

B.4.3 Test de jugement d'orientation de lignes

Le Test de jugement d'orientation de lignes (JLO; *Judgment of Line Orientation*) est une tâche d'appariement visuel sollicitant les habiletés visuospatiales, et implique particulièrement les régions corticales postérieures (Lezak et al., 2012). Il possède de bonnes propriétés psychométriques avec une consistance interne de $.90$ et l'effet de pratique est particulièrement faible, tant chez les sujets sains que chez les patients atteints de la MP (Lezak et al., 2012). Ce test est également sensible aux déficits visuospatiaux chez des patients avec une MP, où l'on retrouve des erreurs caractéristiques pour les lignes non similaires intraquadrants et les lignes horizontales (Montse et al., 2001). Les normes québécoises tirées de Ska et coll. (1990) ont été utilisées puisqu'elles sont adaptées aux individus âgés de 55 à 84 ans et reflètent les caractéristiques démographiques de nos participants.

B.5 Fonctionnement mnésique

L'évaluation de la mémoire verbale et visuelle nous a permis de dépister les sujets présentant un profil cognitif de MP-TCLa. Même si de nombreux patients ayant la MP rapportent des plaintes de mémoire, les difficultés sont généralement de nature exécutive plutôt que mnésique. Les réels troubles mnésiques engendrent davantage d'erreurs d'intrusion et une difficulté de récupération de

l'information, suggérant une dysfonction temporale plutôt que préfrontale (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012). Chez les patients MP-TCLa, on retrouve d'ailleurs des changements corticaux associés à une performance déficitaire aux tâches de mémoire, de dénomination et de langage. Ces atteintes cognitives prédisent un déclin cognitif rapide et sont associées à la présence de corps de Lewy au niveau cortical et à une plus importante réduction de l'activité cholinergique corticale (Svenningsson et al., 2012).

B.5.1 Quinze mots de Rey (RAVLT)

Le test des 15 mots de Rey (RAVLT; *Rey-Auditory Verbal Learning Task*) (Schmidt, 1996) a été utilisé pour évaluer les capacités d'apprentissage, d'encodage, de stockage et de récupération de matériel verbal (Lezak et al., 2012; Strauss et al., 2006). Les individus ayant des atteintes mnésiques présentent généralement des difficultés en rappel libre et en reconnaissance, reflétant un problème d'encodage. A contrario, ceux avec des atteintes exécutives ont plutôt des difficultés en rappel libre, mais leur performance est significativement améliorée lors de la reconnaissance, ce qui suggère plutôt un problème de récupération de l'information (Lezak et al., 2012). Le RAVLT possède de bonnes propriétés psychométriques (test-retest .51-.86) et une bonne validité convergente avec plusieurs tests évaluant la mémoire verbale. Les données normatives d'une population de personnes âgées canadiennes et francophones issues de Lemay et coll. (2004) ont été utilisées.

B.5.2 Rappel immédiat de la Figure complexe de Rey

Le rappel immédiat de la Figure complexe de Rey a été utilisé pour évaluer l'intégrité de la mémoire visuelle. Le paradigme utilisé a été celui de la mémoire incidente, où le sujet n'était pas averti que la figure lui serait redemandée après la copie. Le rappel immédiat de la Figure complexe de Rey comporte de bonnes propriétés psychométriques, telles qu'un coefficient alpha de $>.80$, un accord interjuge élevé (>0.90) et une fidélité test-retest satisfaisante (.76). Cette tâche possède également une bonne validité convergente et discriminante pour la mémoire visuelle (Lezak et al., 2012; Meyers & Meyers, 1995). Néanmoins, une attention particulière a été accordée à la stratégie utilisée lors de la copie, puisqu'une pauvre copie permet difficilement la consolidation en mémoire et influence les résultats du rappel (Lezak et al., 2012). Le même système de cotation et les mêmes normes que lors de la copie de la Figure ont été utilisés. Le rappel différé n'a pas été effectué afin

d'alléger l'évaluation neuropsychologique de dépistage de ce projet, d'autant plus qu'on retrouve peu de différences entre les performances entre le rappel immédiat et différé (Lezak et al., 2012).

B.6 Fonctionnement exécutif

Les déficits exécutifs représentent le type d'atteinte prédominante chez les patients MP-TCL et peuvent se manifester par des difficultés de planification et d'organisation, de mémoire de travail, de flexibilité mentale, d'inhibition, de développement de stratégies et de résolution de problème (Caviness et al., 2007; Foltynie et al., 2004; Litvan et al., 2011). Le fonctionnement exécutif a été évalué à l'aide des trois tâches décrites ci-dessous.

B.6.1 Test des tracés A&B (TMT)

Le test des tracés A&B (TMT; *Trail Making Test*) offre une bonne mesure de l'attention, de la vitesse visuomotrice et de la flexibilité cognitive. Le temps d'exécution de la partie A du TMT permet d'obtenir des informations sur la vitesse visuomotrice et les capacités attentionnelles, et la différence avec le temps d'exécution de la partie B est considérée comme une mesure du fonctionnement exécutif chez les aînés (Lezak et al., 2012). Ce test est sensible au déclin cognitif et à la démence; on rapporte que les personnes âgées qui ont des performances sous la moyenne dans la partie B ont plus de difficultés dans les activités complexes de la vie quotidienne. De plus, un nombre élevé d'erreurs est retrouvé chez les sujets ayant des atteintes dans les régions frontales, comparativement aux sujets sains et aux sujets ayant des lésions des régions corticales postérieures (Lezak et al., 2012). Le TMT possède également de bons coefficients de validité pour la partie A et B (>.65). Par contre, on retrouve des effets de pratique et de l'éducation plus prononcés pour la partie B, alors que l'âge semble influencer la performance à l'ensemble du test (Lezak et al., 2012). Ainsi, les normes de Tombaugh et coll. (2004) ont été utilisées puisqu'elles sont adaptées à une population canadienne de 18 à 89 ans, en plus de fournir des données normatives selon l'âge, le sexe et le niveau d'éducation.

B.6.2 Fluence verbale d'alternance phonétique/sémantique

Les tâches de fluence verbale alternée permettent d'évaluer les aspects plus exécutifs du langage, comme la capacité à générer et à alterner entre différents concepts verbaux, ainsi que les capacités d'organisation et d'association sémantique. La fluence verbale d'alternance

phonétique/sémantique requiert l'initiation de la recherche lexicale et sémantique, en plus de solliciter les capacités de flexibilité cognitive afin de changer efficacement de catégories, des mécanismes qui impliqueraient largement les fonctions exécutives (Lezak et al., 2012). Les données normatives issues de Henry & Phillips (2006) ont été utilisées.

B.6.3 Sous-test Séquence Lettres-Chiffres

Le sous-test supplémentaire Séquence Lettres-Chiffres de la troisième édition de la WAIS (WAIS-III) a permis d'évaluer l'attention et la mémoire de travail chez nos participants atteints d'une MP. Durant cette tâche, plusieurs séries de chiffres et de lettres, augmentant en longueur, sont présentées oralement au sujet, qui doit les remettre en ordre ascendant et alphabétique. Ce sous-test serait plus sensible que le sous-test Empan de chiffres pour distinguer les sujets âgés ayant des atteintes cognitives (Lezak et al., 2012). En effet, les patients avec une MP peuvent présenter des performances comparables aux sujets sains sur l'empan direct et indirect du sous-test Empan de chiffres, tout en présentant des atteintes attentionnelles et de mémoire de travail verbale dans d'autres tests plus sensibles (Werheid et al., 2002). Ce sous-test a également l'avantage d'être peu influencé par l'effet de pratique, tout en corrélant avec tous les sous-tests constituant l'Indice de vitesse de traitement de l'information et l'Indice de mémoire de travail de la WAIS-III (Lezak et al., 2012). Les normes canadiennes pour les 18 à 90 ans ont été utilisées (Wechsler, 2005).

ANNEXE C

MATÉRIEL SUPPLÉMENTAIRE DU PREMIER ARTICLE

*Normal Cognition in Parkinson's Disease may Involve Hippocampal Cholinergic Compensation:
a PET Imaging Study with [¹⁸F]-FEOBV*
(Supplemental material)

C.1 Neuropsychological assessment

For screening purposes, participants underwent a standardized neuropsychological assessment which included the following domains and tests:

- Global cognitive functioning was estimated from the Mattis Dementia Rating Scale-2 (MDRS-2) (Jurica et al., 2001).
- Depressive symptoms were ruled out using the Geriatric Depression Scale (GDS) (Weintraub et al., 2006; Yesavage et al., 1982).
- Language skills were evaluated with the Boston Naming Test (Kaplan et al., 1983), in addition with the Similarities and Comprehension subtests of the WAIS-IV (Wechsler, 2008).
- Visuospatial abilities were assessed with the Silhouettes subtest of the Visual Object and Space Perception (VOSP) (Warrington & James, 1991), the Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) copy (Knight & Kaplan, 2003), and the Judgment of Line Orientation Test (JLO) (Benton et al., 1983).
- Memory was assessed with the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Schmidt, 1996) and the ROCF immediate recall.
- Executive functions were assessed by the Trail Making Test (TMT) (Reitan & Wolfson, 1993), the alternate phonemic-semantic verbal fluency task (Lemay et al., 2004), and the Letter-Number Sequencing (LNS) subtest of the WAIS-III (Wechsler, 1997).

This neuropsychological assessment was used to assign PD patients to either the PD-MCI or PD-CN group, based on age-corrected z-scores compared to normative data. Patients were classified as PD-MCI when the total scores on the MDRS-2 were lower than the normal cut-off value

(<138/144) (Pirogovsky et al., 2014; Villeneuve et al., 2011), although greater than the dementia cut-off value (>123/144) (Llebaria et al., 2008).

C.2 MCI dysexecutive profile

A prominent dysexecutive profile had to be present in all patients of the PD-MCI group according to either of the two following criteria:

- 1) Two executive tests with at least 1.5 SD below the normal cut-off score;
- 2) Deficit of free recall but not recognition on the RAVLT, together with one of the executive tests with at least 1.5 SD below the normal cut-off score.

Multiple-domain PD-MCI patients were excluded from this study. PD patients with no subjective complaints, normal score in the MDRS-2, and no deficits in the neuropsychological battery were classified as cognitively normal (PD-CN).

Tableau C.1 Mean values in the neuropsychological tests for the three groups of participants

	Control (n=6)	PD-CN (n=6)	PD-MCI (n=6)
Global Cognitive Functioning			
• MDRS-2 Total Score	141.8 (1.7)	141.3 (2.3)	129.2 (5.2)
• MDRS-2 Attention	36.7 (0.5)	36.7 (0.5)	35.2 (1.6)
• MDRS-2 Initiation/Perseveration	36.8 (0.4)	36.8 (0.4)	30.8 (4.2)
• MDRS-2 Construction	6.0 (0.0)	6.0 (0.0)	6.0 (0.0)
• MDRS-2 Conceptualization	38.7 (0.5)	38.2 (1.0)	35.0 (4.1)
• MDRS-2 Memory	23.7 (1.0)	23.7 (1.4)	22.2 (1.5)
Langage			
• Boston Naming (Z-score)	–	-0.1 (0.8)	-0.1 (0.8)
• WAIS-IV, Similarity	–	13.5 (2.2)	9.0 (1.4)
• WAIS-IV, Comprehension	–	11.8 (3.2)	8.8 (2.3)
Visuospatial – Z-scores			
• Visual Object & Space Perception, Silhouette	–	0.8 (0.4)	-0.1 (0.9)
• Benton Judgment of Line Orientation	–	0.1 (1.3)	-0.6 (0.8)
• Rey-Osterrieth Complex Figure Test, Copy	–	0.7 (0.3)	-0.2 (0.7)
Memory – Z-scores			
• Rey-Osterrieth Complex Figure Test, Immediate recall	–	-0.3 (0.7)	-0.3 (1.2)
• RAVLT, Total Learning	–	-1.0 (1.05)	-2.1 (0.5)
• RAVLT, B-list	–	-0.2 (1.0)	-0.7 (0.5)
• RAVLT, Immediate recall	–	-0.5 (0.8)	-1.6 (0.9)
• RAVLT, Delayed recall	–	-0.7 (1.2)	-2.0 (0.9)
• RAVLT, Recognition	–	-0.5 (1.5)	-0.8 (1.5)

Executive Functions			
• Letter-Number Sequencing (WAIS-III), scaled score	–	12.7 (2.0)	9 (1.4)
• TMT-A, Z-score	–	0.7 (0.7)	-0.2 (0.6)
• TMT-B, Z-score	–	0.6 (0.6)	-3.2 (4.2)
• Alternate phonemic-semantic verbal fluency task	–	-0.2 (1.6)	-1.3 (0.9)

Tableau C.2 Cognitive scales performed on the day of the PET-scan in patients with PD.

	PD-CN (n=6)	PD-MCI (n=6)	Group Differences
PDCRS			
• Total score	104.2 ± 10.6	79.3 ± 5.1	T = 5.178, p = 0.0012
• Subcortical score	76.0 ± 10.2	52.5 ± 4.9	T = 5.098, p = 0.0013
Immediate verbal memory	9.5 ± 1.1	7.7 ± 1.2	T = 2.803, p = 0.0187
Sustained attention	9.2 ± 1.0	7.8 ± 1.9	T = 1.501, p = 0.1642
Working memory	7.5 ± 1.4	5.2 ± 1.9	T = 2.401, p = 0.0373
Clock drawing	7.7 ± 1.9	6.0 ± 1.8	T = 1.581, p = 0.1449
Delayed verbal memory	6.3 ± 2.1	5.7 ± 1.0	T = 0.707, p = 0.4956
Alternating verbal fluency	14.8 ± 3.7	8.5 ± 3.0	T = 3.273, p = 0.0084
Action verbal fluency	21.0 ± 4.3	11.7 ± 3.2	T = 4.270, p = 0.0016
• Cortical score	28.2 ± 1.2	26.8 ± 1.7	T = 1.569, p = 0.1477
Naming	18.5 ± 1.1	18.0 ± 1.4	T = 0.696, p = 0.5025
Clock copying	9.7 ± 0.5	8.2 ± 1.7	T = 2.043, p = 0.0682
MoCA	27.2 ± 1.8	23.7 ± 2.7	T = 2.654, p = 0.0241

PDCRS = Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale; MoCA = Montreal Cognitive Assessment Scale

ANNEXE D

MATÉRIEL SUPPLÉMENTAIRE DU DEUXIÈME ARTICLE

Parkinson's disease CA2-CA3 hippocampal atrophy is accompanied by increased cholinergic innervation in patients with normal cognition but not in patients with mild cognitive impairment
(Supplemental material)

D.1 Neuropsychological assessment

For screening purposes, participants underwent a standardized neuropsychological assessment which included the following domains and tests:

- Global cognitive functioning was estimated from the Mattis Dementia Rating Scale-2 (MDRS-2) (Jurica et al., 2001).
- Depressive symptoms were ruled out using the Geriatric Depression Scale (GDS) (Weintraub et al., 2006; Yesavage et al., 1982).
- Language skills were evaluated with the Boston Naming Test (Kaplan et al., 1983), in addition with the Similarities and Comprehension subtests of the WAIS-IV (Wechsler, 2008).
- Visuospatial abilities were assessed with the Silhouettes subtest of the Visual Object and Space Perception (VOSP) (Warrington & James, 1991), the Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) copy (Knight & Kaplan, 2003), and the Judgment of Line Orientation Test (JLO) (Benton et al., 1983).
- Memory was assessed with the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Schmidt, 1996) and the ROCF immediate recall (Knight & Kaplan, 2003).
- Executive functions were assessed by the Trail Making Test (TMT) (Reitan & Wolfson, 1993), the alternate phonemic-semantic verbal fluency task (Lemay et al., 2004), and the Letter-Number Sequencing subtest of the WAIS-III (Wechsler, 1997).

This neuropsychological assessment was used to assign PD patients to either the PD-xMCI or PD-CN group, based on age-corrected z-scores compared to normative data. Patients were classified as PD-xMCI when the total scores on the MDRS-2 were lower than the normal cut-off value

(<138/144) (Pirogovsky et al., 2014; Villeneuve et al., 2011), although greater than the dementia cut-off value (>123/144) (Llebaria et al., 2008).

D.2 MCI dysexecutive profile

A prominent dysexecutive profile had to be present in all patients of the xPD-MCI group according to either of the two following criteria:

- 1) Two executive tests with at least 1.5 SD below the normal cut-off score;
- 2) Deficit of free recall but not recognition on the RAVLT, together with one of the executive tests with at least 1.5 SD below the normal cut-off score.

Multiple-domain PD-MCI patients were excluded from this study. PD patients with no subjective complaints, normal score in the MDRS-2, and no deficits in the neuropsychological battery were classified as cognitively normal (PD-CN).

Tableau D.1 Mean values and group comparisons in the neuropsychological tests for the three groups of participants

	HV (n=6)	PD-CN (n=6)	PD-xMCI (n=6)	<i>p</i>
<u>Global cognitive functioning</u>				
MDRS-2 Total Score (raw score)	141.8 ± 1.7	141.3 ± 2.3	129.2 ± 5.2	<0.001
MDRS-2 Attention (raw score)	36.7 ± 0.5	36.7 ± 0.5	35.2 ± 1.6	0.032
MDRS-2 Initiation/Perseveration (raw score)	36.8 ± 0.4	36.8 ± 0.4	30.8 ± 4.2	<0.001
MDRS-2 Construction (raw score)	6.0 ± 0.0	6.0 ± 0.0	6.0 ± 0.0	1.000
MDRS-2 Conceptualization (raw score)	38.7 ± 0.5	38.2 ± 1.0	35.0 ± 4.1	0.040
MDRS-2 Memory (raw score)	23.7 ± 1.0	23.7 ± 1.4	22.2 ± 1.5	0.104
<u>Langage</u>				
Boston Naming (Z-score)	—	-0.1 ± 0.8	-0.1 ± 0.8	1.000
Similarity, WAIS-IV (scaled-score)	—	13.5 ± 2.2	9.0 ± 1.4	0.002
Comprehension, WAIS-IV (scaled-score)	—	11.8 ± 3.2	8.8 ± 2.3	0.092
<u>Visuospatial</u>				
Silhouette, VOSP (Z-score)	—	0.8 ± 0.4	-0.1 ± 0.9	0.066
JLO (Z-score)	—	0.1 ± 1.3	-0.6 ± 0.8	0.363
ROCF, Copy (Z-score)	—	0.7 ± 0.3	-0.2 ± 0.7	0.017

Memory

ROCF, Immediate recall (Z-score)	—	-0.3 (0.7)	-0.3 (1.2)	0.993
RAVLT, Total Learning (Z-score)	—	-1.0 (1.1)	-2.1 (0.5)	0.048
RAVLT, B-list (Z-score)	—	-0.2 (1.0)	-0.7 (0.5)	0.367
RAVLT, Immediate recall (Z-score)	—	-0.5 (0.8)	-1.6 (0.9)	0.038
RAVLT, Delayed recall (Z-score)	—	-0.7 (1.2)	-2.0 (0.9)	0.053
RAVLT, Recognition (Z-score)	—	-0.5 (1.5)	-0.8 (1.5)	0.737

Executive Functions

Letter-Number Sequencing, WAIS-III (scaled-score)	—	12.7 (2.0)	9 (1.4)	0.004
TMT-A (Z-score)	—	0.7 (0.7)	-0.2 (0.6)	0.024
TMT-B (Z-score)	—	0.6 (0.6)	-3.2 (4.2)	0.052
Alternate phonemic-semantic verbal fluency task (Z-score)	—	-0.2 (1.6)	-1.3 (0.9)	0.158

Data correspond to mean ± standard deviation. HV: Healthy Volunteers; PD-CN: Parkinson’s Disease Cognitively Normal; PD-MCI: Parkinson’s Disease with dysexecutive single-domain Mild Cognitive Impairment; MDRS-2: Mattis Dementia Rating Scale-2; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale; VOSP: Visual Object and Space Perception; JLO: Judgment of Line Orientation Test; ROCF: Rey-Osterrieth Complex Figure; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; TMT: Trail Making Test.

Tableau D.2 Mean raw score and group comparisons on the PD-CRS, performed on the day of the PET-scan in PD patients

	PD-CN (n=6)	PD-xMCI (n=6)	<i>p</i>
Total score	104.2 ± 10.6	79.3 ± 5.1	0.001
Frontal-subcortical score	76.0 ± 10.2	52.5 ± 4.9	0.001
Immediate verbal memory	9.5 ± 1.1	7.7 ± 1.2	0.019
Sustained attention	9.2 ± 1.0	7.8 ± 1.9	0.164
Working memory	7.5 ± 1.4	5.2 ± 1.9	0.037
Clock drawing	7.7 ± 1.9	6.0 ± 1.8	0.145
Delayed verbal memory	6.3 ± 2.1	5.7 ± 1.0	0.496
Alternating verbal fluency	14.8 ± 3.7	8.5 ± 3.0	0.008
Action verbal fluency	21.0 ± 4.3	11.7 ± 3.2	0.002
Instrumental-cortical score	28.2 ± 1.2	26.8 ± 1.7	0.148
Naming	18.5 ± 1.1	18.0 ± 1.4	0.503
Clock copying	9.7 ± 0.5	8.2 ± 1.7	0.068

Data correspond to mean ± standard deviation, PD-CN: Parkinson’s Disease Cognitively Normal; PD-MCI: Parkinson’s Disease with dysexecutive single-domain Mild Cognitive Impairment; PD-CRS: Parkinson’s Disease Cognitive Rating Scale.

Tableau D.3 Mean volumes and group comparisons in cholinergic basal forebrain nuclei

	HV (n=6)	PD-CN (n=6)	PD-xMCI (n=6)	<i>p</i>
Ch1-Ch2	0.54 ± 0.02	0.54 ± 0.04	0.57 ± 0.09	0.932
Ch3	0.27 ± 0.02	0.25 ± 0.01	0.28 ± 0.05	0.616
Ch4a-i	1.35 ± 0.11	1.30 ± 0.12	1.37 ± 0.14	0.746
Ch4p	0.50 ± 0.04	0.45 ± 0.04	0.46 ± 0.05	0.616
Whole basal forebrain	2.44 ± 0.15	2.34 ± 0.17	2.46 ± 0.30	0.746

Data correspond to mean ± standard deviation (ml), corrected for age and TIV. All *p* values are corrected for Benjamini-Hochberg false discovery rate (FDR).

HV: Healthy Volunteers; PD-CN: Parkinson's Disease Cognitively Normal; PD-MCI: Parkinson's Disease with dysexecutive single-domain Mild Cognitive Impairment; Ch1-Ch2: medial septal nucleus and the vertical limb nucleus of the diagonal band of Broca; Ch3: horizontal limb nucleus of the diagonal band of Broca; Ch4a-i: anterior/intermediate portion of the nucleus basalis of Meynert; Ch4p: posterior portion of the nucleus basalis of Meynert.

Tableau D.4 Correlational between Ch1-Ch2 volume and [¹⁸F]-FEOBV uptake in each hippocampal subfield, for all PD patients (n=12).

[¹⁸ F]-FEOBV uptake (SUVR)	Ch1-Ch2 volume	
	Spearman's rho	<i>p</i>
Right hippocampus	0.32	0.869
CA1	0.26	0.869
CA2-CA3	0.06	0.869
CA4-DG	0.20	0.869
SRLM	0.50	0.869
Subiculum	-0.11	0.869
Left hippocampus	0.42	0.394
CA1	-0.23	0.589
CA2-CA3	0.31	0.526
CA4-DG	-0.12	0.717
SRLM	0.46	0.394
Subiculum	0.56	0.394

All *p* values are corrected for Benjamini-Hochberg false discovery rate (FDR).

[¹⁸F]-FEOBV: [¹⁸F]-Fluoroethoxybenzovesamicol; SUVR: standardized uptake value ratio; CA: cornu ammonis; DG: dentate gyrus; SRLM: strata radiatum, lacunosum and moleculare; Ch1-Ch2: medial septal nucleus and the vertical limb nucleus of the diagonal band of Broca.

Tableau D.5 Spearman's correlations between cognitive performances and CA2-CA3 subfield, for all PD patients (n=12)

		MoCA		PD-CRS Frontal-subcortical score		PD-CRS Instrumental-cortical score	
		Rho	<i>p</i>	Rho	<i>p</i>	Rho	<i>p</i>
CA2-CA3 subfield							
[¹⁸ F]-FEOBV uptake (SUVR)	Right	0.69	0.079	0.78	0.025	0.18	0.989
	Left	0.19	0.470	0.04	0.898	0.06	0.923
Volume	Right	-0.09	0.931	-0.08	0.931	-0.03	0.931
	Left	-0.05	0.990	0.00	0.990	-0.19	0.990

All *p* values are corrected for Benjamini-Hochberg false discovery rate (FDR). Significant correlations (*p* < 0.05) are highlighted in bold.

PD-CRS: Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale. MoCA: Montreal Cognitive Assessment Scale; [¹⁸F]-FEOBV: [¹⁸F]-Fluoroethoxybenzovesamicol; SUVR: standardized uptake value ratio; CA: cornu ammonis.

APPENDICE A

CERTIFICAT ÉTHIQUE – MCGILL



MUHC REB – NEUPSY / CÉR CUSM – NEUPSY
3801, rue University, # 686
Montréal (Québec) H3A 2B4
Tel. 514.398.1046
reb.neuro@mcgill.ca
www.leneuro.ca



2017-05-29

Dr. Jean-Paul Soucy

c/o: Marc-Andre Bedard
UQAM, PO Box 8888, Station Downtown, MTL, QC, H3C 3P8.
email: marc-andre.bedard2@mcgill.ca

RE: Final REB Approval of a New Research Project

Role of brain cholinergic degenerations in the cognitive deficits of Parkinson's disease: A PET study with the 18F-Fluoroethoxybenzovesamicol (FEOBV).

FEOBV in PD-MCI / 2017-3060

MUHC REB Co-Chair for the NEUPSY panel: Dr. Marie-Josée Brouillette

Dear Dr. Soucy,

Thank you for submitting your responses and corrections for the research project indicated above, as requested by the McGill University Health Centre (MUHC) Research Ethics Board (REB).

The MUHC REB, more precisely its Neurosciences and Psychiatry panel (NEUPSY) provided conditional approval for the research project after a delegated review provided by its member(s).

On 2017-05-29, delegated review of your responses and corrections was provided by member(s) of the MUHC REB. The research project was found to meet scientific and ethical standards for conduct at the MUHC and Montreal Neurological Institute and Hospital (MNI/H).

Please note that the recruitment process may only begin once the REB has received and acknowledged the Health Canada Basic Research Authorization for Positron Emitting Radiopharmaceuticals letter.

The following documents were approved or acknowledged by the MUHC REB:

- Initial Submission Form
 - F11NIR-10371
- REB Conditions & PI Responses Form(s)
 - F20-16089 & F20-14189
- Questionnaire(s)
 - cahier_fr_cp.pdf
 - cahier_en_cp.pdf
- Information & Consent Form
 - ICF_FEOBV_PD_FRA_2017-02-22(V3)_REB Approved.docx
 - ICF_FEOBV_PD_ENG_2017-02-22(V3)_REB Approved.docx
- Approval of the Department / Division Head
 - Approval of the Department-Division Head_2016-11-29.pdf [Date: 2016-11-29]
- Signed Commitment
 - PI Commitment and Signature_2016-03-30_Signé.pdf
 - Final Approval letter Marc-Andre Bedard.pdf
- Research Protocol

- Prococol_PD-FEOBV_Feb22_2017_REB Approved.doc
- Health Canada documents
 - NOL & others (pers_guide_ligne_prep-a2-eng.pdf) [Date: 2017-05-05]

This will be reported to the MUHC REB and will be entered accordingly into the minutes of the next NEUPSY meeting. Please be advised that you may only initiate the study after all required reviews and decisions are received and documented.

The approval of the research project is valid until 2018-05-29.

All research involving human subjects requires review at recurring intervals. To comply with the regulation for continuing review of at least once per year, it is the responsibility of the investigator to submit an *Annual Renewal Submission Form (F9)* to the REB prior to expiry. Please be advised that should the protocol reach its expiry before a Continuing review has been submitted, the data collected after the expiry date may not be considered valid. However, should the research conclude for any reason prior to approval expiry, you are required to submit a *Completion (End of Study) Report (F10)* to the board once the data analysis is complete to give an account of the study findings and publication status.

Furthermore, should any revision to the project or other development occur prior to the next continuing review, you must advise the REB without delay. Regulation does not permit initiation of a proposed study modification prior to its approval by the REB.

The MUHC REB is registered and works under the published guidelines of the *Tri-Council Policy Statement 2*, in compliance with the *Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique* (MSSS, 1998) and the *Food and Drugs Act* (2001.06.07), acting in conformity with standards set forth in the (US) *Code of Federal Regulations* governing human subjects research and functioning in a manner consistent with internationally accepted principles of good clinical practice.

We trust this will prove satisfactory to you. Thank you for your consideration in this matter.

Best Regards,

Linda Zegarelli



MUHC REB Coordinator
for: MUHC REB Co-Chair mentioned above

APPENDICE B
AVIS FINAL DE CONFORMITÉ



Comité institutionnel d'éthique de la
recherche avec des êtres humains

No. du certificat : S-702624

Date : 22 mars 2022

AVIS FINAL DE CONFORMITÉ

Titre du projet : *Exploration du rôle des systèmes cholinergiques cérébraux dans les processus compensatoires soutenant la cognition normale chez des patients atteints de la maladie de Parkinson : implication de l'hippocampe*

Nom de l'étudiante : Camille Legault-Denis (LEGC23559106)

Programme d'étude : Doctorat en psychologie

Direction de recherche : Marc-André Bédard

OBJET : fin de projet

Le Comité institutionnel d'éthique de la recherche avec des êtres humains (CIEREH) confirme que Camille Legault-Denis a réalisé sa thèse de doctorat sous la direction de Marc-André Bédard conformément aux normes et politiques éthiques en vigueur, en tant que membre de l'équipe de recherche pour le projet couvert par le certificat d'éthique no. S-702624.

Merci de bien vouloir inclure le présent document et du certificat d'éthique susmentionné en annexe de votre travail de recherche.

Les membres du CIEREH vous félicitent pour la réalisation de votre recherche et vous offrent leurs meilleurs vœux pour la suite de vos activités.

Le président,

Yanick Farmer, Ph. D.
Professeur

APPENDICE C

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT



HÔPITAL & INSTITUT
NEUROLOGIQUE DE MONTRÉAL

Rôle des lésions cholinergiques cérébrales dans les troubles
cognitifs mineurs de la maladie de Parkinson :
Une étude avec le 18F-fluoroéthoxybenzovesamicol (FEOBV)

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT Centre d'imagerie Cérébrale McConnell

TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS (TEP)
&
IMAGERIE PAR RÉSONNANCE MAGNÉTIQUE (IRM)

Titre du projet de recherche:

Rôle des lésions cholinergiques cérébrales dans les troubles cognitifs mineurs de la maladie de Parkinson :
Une étude TEP avec le 18F-Fluoroéthoxybenzovesamicol (FEOBV)

Investigateurs:

Marc-André Bédard, PhD
Jean-Paul Soucy, MD, MSc
Alain Dagher, MD, PhD

Financement :

Fonds internes (UQAM & INM)

1. OBJECT DE L'ÉTUDE

Ce projet de recherche porte sur les troubles cognitifs de la maladie de Parkinson (MP) et du rôle possible de certaines cellules du cerveau. Ces cellules sont nommées les cellules cholinergiques. Celles-ci sont connues pour être touchées dans la MP. Au moyen d'une technique d'imagerie cérébrale de type Tomographie par Émission de Positons (TEP), nous tenterons par la présente étude de mesurer l'intégrité des cellules cholinergiques de votre cerveau.

Ce document (formulaire de consentement) contient des informations nécessaires pour mieux décrire les différentes étapes et procédures impliquées dans ce projet de recherche. Vous n'avez pas à décider aujourd'hui même si vous souhaitez ou non participer à ce projet de recherche. Vous disposez de tout le temps que vous souhaitez pour consulter ce document, poser des questions et en discuter avec qui vous voulez.

2. PROCÉDURES

Cette étude comporte trois groupes de 10 participants chacun: 1) Des volontaires sains ; 2) Des patients avec un diagnostic de maladie de Parkinson sans trouble cognitif, et 3) Des patients avec une MP qui sont atteints de troubles cognitifs mineurs (MP-TCM).

On vous a invité à prendre part à cette étude, parce que vous avez un diagnostic de maladie de Parkinson, avec ou sans trouble cognitifs, ou alors parce que vous pourriez être considéré comme volontaires sains. Si vous décidez de participer, vous serez convoqué à un rendez-vous visant à vérifier si vous êtes éligible à participer. Ce rendez-vous aura lieu à l'Institut Neurologique de Montréal (INM). Par la suite, si vous avez été sélectionné, une seconde visite devra avoir lieu au MNI, pour la séance d'imagerie cérébrale par TEP.

3. RENDEZ-VOUS À L'INSTITUT NEUROLOGIQUE DE MONTRÉAL (INM)

Au cours du premier rendez-vous à l'INM, plusieurs questionnaires et tests cognitifs vous seront administrés. Des questions vous seront posées à propos de vos conditions médicales actuelles et



passées. Vous complétez divers tests neuropsychologiques pour évaluer votre mémoire et autres fonctions cognitives. La durée de cette évaluation sera d'environ 3 heures.

Tous les résultats obtenus au cours de votre premier rendez-vous serviront à vérifier si vous êtes éligible à participer au projet. Le cas échéant, vous serez convoqué pour une seconde visite au centre d'imagerie cérébrale de l'INM. La durée de ce second rendez-vous sera d'environ quatre heures. La séance comprendra deux séances d'imagerie cérébrale, l'une par TEP, l'autre par IRM.

3.1 Description de l'imagerie TEP

La TEP est une procédure de médecine nucléaire impliquant l'administration de petites quantités d'un produit chimique appelé radiotracteur. Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, ce radiotracteur circule dans le sang pour atteindre le cerveau où il demeurera présent brièvement, avant de se désintégrer. Au cours de ce processus, il émet une très petite quantité de radioactivité qui peut être détectée par une caméra TEP sophistiquée. Avec l'aide de calculs puissants, les chercheurs sont alors en mesure d'étudier la distribution dans le cerveau du radiotracteur qui a été administré. Aucun effet direct du radiotracteur ne peut être perçu par l'individu ou son entourage, car il est toujours administré en quantités infimes (dose de traceur).

Toutes vos séances de TEP seront supervisées par un médecin qualifié en médecine nucléaire. À votre arrivée à l'INM, vous serez conduit au centre d'imagerie cérébrale et quelques questions de routine vous seront posées sur votre état de santé général. Vous serez alors confortablement assis et une mince aiguille (cathéter) sera insérée dans une veine du bras pour l'administration d'un radiotracteur appelé le FEOBV. La dose administrée est minime (Masse < 1.3 µg; Radiation < 320 MBq). Un délai de trois heures est alors requis pour optimiser la séance TEP qui suivra. Au cours de ce délai, vous complétez quelques tests cognitifs d'une durée d'environ 30 à 45 minutes. Un repas léger vous sera aussi offert au cours de ce délai d'attente. Au terme des trois heures de délai, vous serez allongé sur une civière mobile, puis déplacé dans un ouverture cylindrique pour le processus de scanning par TEP, lequel dure environ 40 minutes. Le scanner de TEP est un appareil passif qui ne génère aucun bruit, ni aucune activité électrique, magnétique ou autre, pouvant être dommageable pour votre santé.

3.2 Description de l'IRM

L'IRM est une technique non invasive, utilisée en radiologie. Les scanners IRM utilisent des champs magnétiques puissants pour former des images détaillées du corps. La technique est largement utilisée dans les hôpitaux pour le diagnostic médical. Il sera utilisé dans l'étude actuelle, pour avoir une image détaillée de votre cerveau et y superposer les images obtenues à partir de la TEP.

Tout comme pour la TEP, la séance d'IRM implique de vous allonger sur une civière mobile, qui sera lentement glissée dans une ouverture cylindrique où les photos de votre tête seront prises pendant une période d'environ 30 minutes. Aucune injection de produit n'est requise pour cet examen. Le scanner IRM ne produit aucune douleur, mais il est bruyant. Pour réduire ce bruit, vous disposerez de bouchons d'oreilles. Pendant toute la durée de la procédure, vous serez en mesure de communiquer avec le technicien présent sur place.



disparaîtra de votre corps en quelques heures (en 20 heures, elle sera essentiellement indétectable).

Lorsqu'on pense aux phénomènes de radiation et de risque pour la santé, c'est la crainte de développer un cancer qui est évoquée. Toutefois, bien que le rayonnement augmente clairement le risque de développer un cancer en fonction des doses, ceci n'a jamais été observé avec les doses qui sont utilisées avec l'imagerie TEP. Ce risque théorique est donc extrêmement faible et pourrait même ne pas exister.

Veillez noter que le ¹⁸F-FEOBV n'est pas approuvé présentement pour une utilisation clinique au Canada. Cependant, son utilisation à des fins de recherche est autorisée par Santé Canada.

7. IMPACT DE CETTE ÉTUDE SUR VOTRE TRAITEMENT ACTUEL

La TEP et l'IRM n'influencent pas les traitements ou les tests diagnostiques utilisés dans la pratique clinique pour la MP. Ils n'auront donc pas d'impact sur votre condition clinique actuelle ou son traitement.

8. ASPECTS CONFIDENTIELS

Les données recueillies dans cette étude seront gardées confidentielles et anonymes. Les renseignements personnels seront codés de sorte qu'il ne sera pas possible d'identifier les personnes participantes. Les données seront stockées dans des ordinateurs situés à l'INM. L'accès sera protégé par mot de passe et accessible uniquement aux personnes directement impliquées dans ce projet de recherche. Veuillez noter cependant que vos nom, date de naissance, adresse et numéro de téléphone pourraient être transmis à Santé Canada, à leur demande. Toutes les informations médicales recueillies pour cette étude seront également disponibles pour une vérification possible par Santé Canada et seront détruites après une période de sept ans suivant la fin de l'étude (Avril 2018).

9. DÉCOUVERTES FORTUITES

Les découvertes fortuites sont des constatations médicales, faites au cours de l'étude, et qui peuvent avoir des répercussions importantes sur vous ou sur les membres de votre famille. Les examens IRM / PET ne font pas systématiquement l'objet d'un examen clinique, mais si une découverte fortuite survenait au cours de cette étude, elle vous sera communiquée directement ou à un professionnel de la santé de votre choix.

10. PARTICIPATION VOLONTAIRE ET DROIT DE RETRAIT

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Par conséquent, vous pouvez refuser de participer. Vous pouvez également vous retirer du projet à tout moment, sans donner de raison, en informant les chercheurs ou un membre de l'équipe de recherche.

Si vous choisissez de ne pas participer à l'étude ou de vous retirer, ceci n'aura aucune incidence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit.

Les chercheurs ou le comité d'éthique de la recherche peuvent mettre un terme à votre participation sans votre consentement. Cela peut se produire si de nouvelles découvertes ou des informations indiquent qu'il n'est pas dans votre intérêt de participer, ou si vous ne suivez pas



les instructions de l'étude, ou encore si des raisons administratives nous obligent à mettre fin à cette étude.

Si vous choisissez de vous retirer de l'étude, les renseignements recueillis pendant votre participation seront conservés aussi longtemps que nécessaire pour assurer votre sécurité et la sécurité des autres participants, ainsi que pour satisfaire aux exigences réglementaires. Les chercheurs pourront aussi utiliser toute information recueillie auprès de vous avant votre retrait.

Toute nouvelle découverte qui pourrait influencer votre décision de rester dans le projet de recherche sera partagée avec vous dans les délais les plus courts.

11. COMPENSATION

Outre le repas du midi qui vous est offert au cours de votre second rendez-vous à l'INM, votre participation à cette étude vous donne droit à une compensation financière pour le transport, le temps perdu, et autres inconvénients. Cette somme s'élève à 50 \$ par session, soit \$100 offert à la fin du deuxième rendez-vous. Si l'étude est interrompue pour quelque raison, la compensation sera ajustée en fonction de la fraction de l'étude que vous aurez complété.

12. EN CAS DE DOMMAGES OU BLESSURES

Si vous subissez un quelconque dommage ou une blessure suite à l'administration du médicament de l'étude, ou en suivant toute autre procédure liée à l'étude, vous recevrez les soins et les services appropriés requis par votre état de santé.

En acceptant de participer à ce projet de recherche, vous ne renoncez à aucun de vos droits légaux ni déchargez les chercheurs, médecins, ou l'institution, de leurs responsabilités civiles et professionnelles.

13. CONTACTS

Pour toute question concernant votre participation à cette étude, vous pouvez contacter la coordonnatrice, **Mme Camille Legault-Denis**: (514) 813-0117

Vous pouvez également contacter les chercheurs de cette étude:

- Projet dans son ensemble:
 - Dr M.A. Bédard, PhD (514) 987-3000, ext. 0220

- PET & IRM:
 - Dr J.P. Soucy, MD, MSc (514) 398-8515
 - Dr A. Dagher, MD, PhD (514) 398-1726

14. PLAINTES

Pour toute question concernant vos droits en tant que participant à cette recherche, ou si vous avez des commentaires, ou si vous souhaitez déposer une plainte, vous pouvez communiquer avec l'ombudsman des patients du Centre Universitaire de Santé McGill au (514) 934-1934, ext. 22223



HÔPITAL & INSTITUT
NEUROLOGIQUE DE MONTRÉAL

Rôle des lésions cholinergiques cérébrales dans les troubles
cognitifs mineurs de la maladie de Parkinson :
Une étude avec le 18F-fluoroéthoxybenzovesamicol (FEOBV)

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT Centre d'imagerie Cérébrale McConnell

TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS (TEP)
&
IMAGERIE PAR RÉSONNANCE MAGNÉTIQUE (IRM)

Titre du projet:

Rôle des lésions cholinergiques cérébrales dans les troubles cognitifs mineurs de la maladie de Parkinson : Une étude avec le 18F-fluoroéthoxybenzovesamicol.

Investigateurs :

Marc-André Bédard, PhD
Jean-Paul Soucy, MD, MSc

Financement :

Fonds internes (UQAM & MNI)

DÉCLARATION DE CONSENTEMENT DU SUJET PARTICIPANT

Je, _____, déclare avoir lu la description ci-haut en présence d'un des responsables de l'étude.

Nom du responsable présent _____.

Je comprend pleinement les procédures, les avantages et les inconvénients liés à cette étude et ceux-ci m'ont été clairement expliqués. J'accepte de participer librement et volontairement à ce projet de recherche.

Je comprend que je peux poser des questions à tout moment à propos de n'importe quel aspect de ce projet de recherche, avant, pendant ou après sa réalisation. Je peux me retirer à tout moment si je le désire, sans aucune justification. Je comprend que mes informations personnelles seront conservées confidentiellement.

Je recevrais une copie signée de ce formulaire de consentement.

SIGNATURE _____
PARTICIPANT

DATE

SIGNATURE _____
CHERCHEUR (OU COORDONNATEUR)

DATE

RÉFÉRENCES

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., & Lolk, A. (2003a). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, *60*(3), 387-392. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.3.387>
- Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Ray Chaudhuri, K., & Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, *7*(1), 1-21. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3>
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., Burn, D., Barone, P., Pagonabarraga, J., Allcock, L., Santangelo, G., Foltynie, T., Janvin, C., Larsen, J. P., Barker, R. A., & Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, *75*(12), 1062-1069. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e>
- Aarsland, D., Litvan, I., Salmon, D., Galasko, D., Wentzel-Larsen, T., & Larsen, J. P. (2003b). Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *74*(9), 1215-1220. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.9.1215>
- Abe, Y. (2003). Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *74*(4), 419-422. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.4.419>
- Adler, C. H., Caviness, J. N., Sabbagh, M. N., Shill, H. A., Connor, D. J., Sue, L., Evidente, V. G. H., Driver-Dunckley, E., & Beach, T. G. (2010). Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathologica*, *120*(6), 827-828. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0744-4>
- Aghourian, M., Legault-Denis, C., Soucy, J.-P., Rosa-Neto, P., Gauthier, S., Kostikov, A., Gravel, P., & Bedard, M.-A. (2017). Quantification of brain cholinergic denervation in Alzheimer's disease using PET imaging with [18F]-FEOBV. *Molecular Psychiatry*, *22*(11), 1531-1538. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.183>
- Alberico, S. L., Cassell, M. D., & Narayanan, N. S. (2015). The vulnerable ventral tegmental area in Parkinson's disease. *Basal Ganglia*, *5*(2), 51-55. <https://doi.org/10.1016/j.baga.2015.06.001>
- Albin, R. L., Bohnen, N. I., Muller, M. L. T. M., Dauer, W. T., Sarter, M., Frey, K. A., & Koeppe, R. A. (2018). Regional vesicular acetylcholine transporter distribution in human brain: a [18F]fluoroethoxybenzovesamicol positron emission tomography study. *Journal of Comparative Neurology*, *526*(17), 2884-2897. <https://doi.org/10.1002/cne.24541>

- Alessandro, S., Ceravolo, R., Brusa, L., Pierantozzi, M., Costa, A., Galati, S., Placidi, F., Romigi, A., Iani, C., Marzetti, F., & Peppe, A. (2010). Non-motor functions in parkinsonian patients implanted in the pedunculopontine nucleus: focus on sleep and cognitive domains. *Journal of the Neurological Sciences*, 289(1-2), 44-48. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.017>
- Aljabar, P., Heckemann, R. A., Hammers, A., Hajnal, J. V., & Rueckert, D. (2009). Multi-atlas based segmentation of brain images: atlas selection and its effect on accuracy. *NeuroImage*, 46(3), 726-738. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.02.018>
- Alvares Pereira, G., Silva Nunes, M. V., Alzola, P., & Contador, I. (2022). Cognitive reserve and brain maintenance in aging and dementia: an integrative review. *Applied Neuropsychology: Adult*, 29(6), 1615-1625. <https://doi.org/10.1080/23279095.2021.1872079>
- American Psychiatric Association. (2015). *DSM-5 : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (traduit par J.-D. Guelfi et M.-A. Crocq; 5^e éd.). Elsevier Masson.
- Ametamey, S. M., Honer, M., & Schubiger, P. A. (2008). Molecular imaging with PET. *Chemical Reviews*, 108(5), 1501-1516. <https://doi.org/10.1021/cr0782426>
- Anglade, P., Tsuji, S., Javoy-Agid, F., Agid, Y., & Hirsch, E. C. (1995). Plasticity of nerve afferents to nigrostriatal neurons in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 37(2), 265-272. <https://doi.org/10.1002/ana.410370219>
- Arenaza-Urquijo, E. M., Landeau, B., La Joie, R., Mevel, K., Mézenge, F., Perrotin, A., Desgranges, B., Bartrés-Faz, D., Eustache, F., & Chételat, G. (2013). Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders. *NeuroImage*, 83, 450-457. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.053>
- Arendt, T., Brückner, M. K., Bigl, V., & Marcova, L. (1995). Dendritic reorganisation in the basal forebrain under degenerative conditions and its defects in Alzheimer's disease. II. Ageing, Korsakoff's disease, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *The Journal of Comparative Neurology*, 351(2), 189-222. <https://doi.org/10.1002/cne.903510203>
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*, 323(6), 548-560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Arvidsson, U., Riedl, M., Elde, R., & Meister, B. (1997). Vesicular acetylcholine transporter (VACHT) protein: a novel and unique marker for cholinergic neurons in the central and peripheral nervous systems. *Journal of Comparative Neurology*, 378(4), 454-467. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19970224\)378:4<454::AID-CNE2>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19970224)378:4<454::AID-CNE2>3.0.CO;2-1)
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 38(1), 95-113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.007>
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry—the methods. *NeuroImage*, 11(6), 805-821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>

- Aston-Jones, G., Shaver, R., & Dinan, T. G. (1985). Nucleus basalis neurons exhibit axonal branching with decreased impulse conduction velocity in rat cerebrocortex. *Brain Research*, *325*(1), 271-285. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)90323-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)90323-3)
- Baiano, C., Barone, P., Trojano, L., & Santangelo, G. (2020). Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Movement Disorders*, *35*(1), 45-54. <https://doi.org/10.1002/mds.27902>
- Barrett, M. J., Blair, J. C., Sperling, S. A., Smolkin, M. E., & Druzgal, T. J. (2018). Baseline symptoms and basal forebrain volume predict future psychosis in early Parkinson disease. *Neurology*, *90*(18), e1618-e1626. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005421>
- Barrett, M. J., Sperling, S. A., Blair, J. C., Freeman, C. S., Flanigan, J. L., Smolkin, M. E., Manning, C. A., & Druzgal, T. J. (2019). Lower volume, more impairment: reduced cholinergic basal forebrain grey matter density is associated with impaired cognition in Parkinson disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *90*(11), 1251-1256. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-320450>
- Bartl, M., Dakna, M., Schade, S., Otte, B., Wicke, T., Lang, E., Starke, M., Ebentheuer, J., Weber, S., Toischer, K., Schnelle, M., Sixel-Döring, F., Trenkwalder, C., & Mollenhauer, B. (2022). Blood markers of inflammation, neurodegeneration, and cardiovascular risk in early Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *38*(1), 68-81. <https://doi.org/10.1002/mds.29257>
- Bayram, E., Batzu, L., Tilley, B., Gandhi, R., Jagota, P., Biundo, R., Garon, M., Prasertpan, T., Lazcano-Ocampo, C., Chaudhuri, K. R., & Weil, R. S. (2023). Clinical trials for cognition in Parkinson's disease: where are we and how can we do better? *Parkinsonism & Related Disorders*, *112*, 105385. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105385>
- Becker, S., Granert, O., Timmers, M., Pilotto, A., Van Nueten, L., Roeben, B., Salvatore, G., Galpern, W. R., Streffer, J., Scheffler, K., Maetzler, W., Berg, D., & Scarfone, I.-L. (2020). Association of hippocampal subfields, CSF biomarkers and cognition in non-demented Parkinson's disease patients. *Neurology*, *96*(6), e904-e915. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011224>
- Bedard, M.-A., Aghourian, M., Legault-Denis, C., Postuma, R. B., Soucy, J.-P., Gagnon, J.-F., Pelletier, A., & Montplaisir, J. (2019). Brain cholinergic alterations in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a PET imaging study with 18F-FEOBV. *Sleep Medicine*, *58*, 35-41. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.12.020>
- Bedard, M. A., Lemay, S., Gagnon, J. F., Masson, H., & Paquet, F. (1998). Induction of a transient dysexecutive syndrome in Parkinson's disease using a subclinical dose of scopolamine. *Behavioural Neurology*, *11*(4), 187-195. <https://doi.org/10.1155/1999/316598>
- Bedard, M.-A., Pillon, B., Dubois, B., Duchesne, N., Masson, H., & Agid, Y. (1999). Acute and long-term administration of anticholinergics in Parkinson's disease: specific effects on the subcortico-frontal syndrome. *Brain and Cognition*, *40*(2), 289-313. <https://doi.org/10.1006/brcg.1999.1083>

- Bellomo, G., Paolini Paoletti, F., Chipi, E., Petricciuolo, M., Simoni, S., Tambasco, N., & Parnetti, L. (2020). A/T/(N) profile in cerebrospinal fluid of Parkinson's disease with/without cognitive impairment and dementia with Lewy bodies. *Diagnostics*, *10*(12), 1015. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10121015>
- Bellucci, A., Mercuri, N. B., Venneri, A., Faustini, G., Longhena, F., Pizzi, M., Missale, C., & Spano, P. (2016). Review: Parkinson's disease: from synaptic loss to connectome dysfunction. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *42*(1), 77-94. <https://doi.org/10.1111/nan.12297>
- Benarroch, E., Schmeichel, A., & Parisi, J. (2002). Depletion of mesopontine cholinergic and sparing of raphe neurons in multiple system atrophy. *Neurology*, *59*(6), 944-945. <https://doi.org/10.1212/WNL.59.6.944>
- Benton, A. L., Hamsher, K. D., Varney, N. R., & Spreen, O. (1983). *Judgment of line orientation*. Oxford University Press.
- Berlot, R., Pirtošek, Z., Brezovar, S., Koritnik, B., Teipel, S. J., Grothe, M. J., & Ray, N. J. (2022). Cholinergic basal forebrain and hippocampal structure influence visuospatial memory in Parkinson's disease. *Brain Imaging and Behavior*, *16*(1), 118-129. <https://doi.org/10.1007/s11682-021-00481-0>
- Billot, B., Robinson, E. D., Dalca, A. V., & Iglesias, J. E. (2020). *Partial volume segmentation of brain MRI scans of any resolution and contrast*. Dans *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention—MICCAI 2020: 23rd International Conference, Lima, Perou, 4-8 octobre, 2020, Proceedings, Part VII 23* (p. 177-187). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-59728-3_18
- 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064222>
- Biundo, R., Weis, L., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallenga, A., Pilleri, M., & Antonini, A. (2014). Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism & Related Disorders*, *20*(4), 394-399. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.01.009>
- Blesa, J., Trigo-Damas, I., Dileone, M., del Rey, N. L.-G., Hernandez, L. F., & Obeso, J. A. (2017). Compensatory mechanisms in Parkinson's disease: circuits adaptations and role in disease modification. *Experimental Neurology*, *298*, 148-161. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.10.002>
- Bohnen, N. I., Albin, R. L., Müller, M. L. T. M., Petrou, M., Kotagal, V., Koeppe, R. A., Scott, P. J. H., & Frey, K. A. (2015). Frequency of cholinergic and caudate nucleus dopaminergic deficits across the predemented cognitive spectrum of Parkinson disease and evidence of interaction effects. *JAMA Neurology*, *72*(2), 194-200. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2757>

- Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Ivanco, L. S., Lopresti, B., Koeppe, R. A., Davis, J. G., Mathis, C. A., Moore, R. Y., & DeKosky, S. T. (2003). Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Archives of Neurology*, *60*(12), 1745-1748. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.12.1745>
- Bohnen, N. I., Müller, M. L. T. M., Kotagal, V., Koeppe, R. A., Kilbourn, M. R., Gilman, S., Albin, R. L., & Frey, K. A. (2012). Heterogeneity of cholinergic denervation in Parkinson's disease without dementia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *32*(8), 1609-1617. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.60>
- Bonelli, R. M., & Cummings, J. L. (2008). Frontal-subcortical dementias. *The Neurologist*, *14*(2), 100-107. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31815b0de2>
- Bonello, P. J., Rapport, L. J., & Millis, S. R. (1997). Psychometric properties of the Visual Object and Space Perception battery in normal older adults. *The Clinical Neuropsychologist*, *11*(4), 436-442. <https://doi.org/10.1080/13854049708400475>
- Bott, J.-B., Héraud, C., Cosquer, B., Herbeaux, K., Aubert, J., Sartori, M., Goutagny, R., & Mathis, C. (2016). APOE-sensitive cholinergic sprouting compensates for hippocampal dysfunctions due to reduced entorhinal input. *The Journal of Neuroscience*, *36*(40), 10472-10486. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1174-16.2016>
- Braak, H., Tredici, K. D., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, *24*(2), 197-211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Brant-Zawadzki, M., Gillan, G. D., & Nitz, W. R. (1992). MP RAGE: a three-dimensional, T1-weighted, gradient-echo sequence--initial experience in the brain. *Radiology*, *182*(3), 769-775. <https://doi.org/10.1148/radiology.182.3.1535892>
- Broeders, M., Bie, R. M. A. de, Velseboer, D. C., Speelman, J. D., Muslimovic, D., & Schmand, B. (2013). Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, *81*(4), 346-352. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829c5c86>
- Brown, G. G., Rahill, A. A., Gorell, J. M., McDonald, C., Brown, S. J., Sillanpaa, M., & Shults, C. (1999). Validity of the dementia rating scale in assessing cognitive function in Parkinson's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *12*(4), 180-188. <https://doi.org/10.1177/089198879901200403>
- Buddhala, C., Loftin, S. K., Kuley, B. M., Cairns, N. J., Campbell, M. C., Perlmutter, J. S., & Kotzbauer, P. T. (2015). Dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic deficits in Parkinson disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *2*(10), 949-959. <https://doi.org/10.1002/acn3.246>
- Burke, R. E., Dauer, W. T., & Vonsattel, J. P. G. (2008). A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *64*(5), 485-491. <https://doi.org/10.1002/ana.21541>

- Burn, D. J., Rowan, E. N., Allan, L. M., Molloy, S., O'Brien, J. T., & McKeith, I. G. (2006). Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *77*(5), 585-589. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.081711>
- Butterfield, L. C., Cimino, C. R., Oelke, L. E., Hauser, R. A., & Sanchez-Ramos, J. (2010). The independent influence of apathy and depression on cognitive functioning in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *24*(6), 721-730. <https://doi.org/10.1037/a0019650>
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I. M., Duarte, A., Grady, C. L., Lindenberger, U., Nyberg, L., Park, D. C., Reuter-Lorenz, P. A., Rugg, M. D., Steffener, J., & Rajah, M. N. (2018). Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(11), 701-710. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2>
- Calabresi, P., Castrioto, A., Filippò, M., & Picconi, B. (2013). New experimental and clinical links between the hippocampus and the dopaminergic system in Parkinson's disease. *Lancet neurology*, *12*, 811-821. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70118-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70118-2)
- Calabresi, P., Mechelli, A., Natale, G., Volpicelli-Daley, L., Di Lazzaro, G., & Ghiglieri, V. (2023). Alpha-synuclein in Parkinson's disease and other synucleinopathies: from overt neurodegeneration back to early synaptic dysfunction. *Cell Death & Disease*, *14*(3), 1-16. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05672-9>
- Calabresi, P., Picconi, B., Parnetti, L., & Di Filippo, M. (2006). A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine–acetylcholine synaptic balance. *The Lancet Neurology*, *5*(11), 974-983. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70600-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70600-7)
- Carbon, M., Reetz, K., Ghilardi, M. F., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2010). Early Parkinson's disease: longitudinal changes in brain activity during sequence learning. *Neurobiology of Disease*, *37*(2), 455-460. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.10.025>
- Caviness, J. N., Driver-Dunckley, E., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Hentz, J. G., Noble, B., Evidente, V. G. H., Shill, H. A., & Adler, C. H. (2007). Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *22*(9), 1272-1277. <https://doi.org/10.1002/mds.21453>
- Cerri, S., Mus, L., & Blandini, F. (2019). Parkinson's disease in women and men: what's the difference? *Journal of Parkinson's Disease*, *9*(3), 501-515. <https://doi.org/10.3233/JPD-191683>
- Chambers, N. E., Lanza, K., & Bishop, C. (2020). Pedunculopontine nucleus degeneration contributes to both motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Frontiers in Pharmacology*, *10*. Article 1494. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.01494>

- Chan-Palay, V. (1988). Galanin hyperinnervates surviving neurons of the human basal nucleus of Meynert in dementias of Alzheimer's and Parkinson's disease: a hypothesis for the role of galanin in accentuating cholinergic dysfunction in dementia. *The Journal of Comparative Neurology*, 273(4), 543-557. <https://doi.org/10.1002/cne.902730409>
- Cheng, S. (2013). The CRISP theory of hippocampal function in episodic memory. *Frontiers in Neural Circuits*, 7. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00088>
- Cholerton, B., Johnson, C. O., Fish, B., Quinn, J. F., Chung, K. A., Peterson-Hiller, A. L., Rosenthal, L. S., Dawson, T. M., Albert, M. S., Hu, S.-C., Mata, I. F., Leverenz, J. B., Poston, K. L., Montine, T. J., Zabetian, C. P., & Edwards, K. L. (2018). Sex differences in progression to mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 50, 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.007>
- Chu, Y., Morfini, G. A., Langhamer, L. B., He, Y., Brady, S. T., & Kordower, J. H. (2012). Alterations in axonal transport motor proteins in sporadic and experimental Parkinson's disease. *Brain*, 135(7), 2058-2073. <https://doi.org/10.1093/brain/aws133>
- Chung, S. J., Lee, H. S., Kim, H.-R., Yoo, H. S., Lee, Y. H., Jung, J. H., Baik, K., Ye, B. S., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2020). Factor analysis–derived cognitive profile predicting early dementia conversion in PD. *Neurology*, 95(12), e1650-e1659. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010347>
- Churchyard, A., & Lees, A. J. (1997). The relationship between dementia and direct involvement of the hippocampus and amygdala in Parkinson's disease. *Neurology*, 49(6), 1570-1576. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.6.1570>
- Compta, Y., Parkkinen, L., O'Sullivan, S. S., Vandrovcova, J., Holton, J. L., Collins, C., Lashley, T., Kallis, C., Williams, D. R., de Silva, R., Lees, A. J., & Revesz, T. (2011). Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain*, 134(5), 1493-1505. <https://doi.org/10.1093/brain/awr031>
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Jordan, N., Harvey, N. S., & Sullivan, E. V. (1991). Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain*, 114(5), 2095-2122. <https://doi.org/10.1093/brain/114.5.2095>
- Corbo, I., Marselli, G., Di Ciero, V., & Casagrande, M. (2023). The protective role of cognitive reserve in mild cognitive impairment: a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/jcm12051759>
- Cotman, C. W., & Scheff, S. W. (1979). Compensatory synapse growth in aged animals after neuronal death. *Mechanisms of Ageing and Development*, 9(1), 103-117. [https://doi.org/10.1016/0047-6374\(79\)90124-6](https://doi.org/10.1016/0047-6374(79)90124-6)
- Coughlin, D. G., Hurtig, H., & Irwin, D. J. (2020). Pathological influences on clinical heterogeneity in Lewy body diseases. *Movement Disorders*, 35(1), 5-19. <https://doi.org/10.1002/mds.27867>

- Cyr, M., Parent, M. J., Mechawar, N., Rosa-Neto, P., Soucy, J.-P., Aliaga, A., Kostikov, A., Maclaren, D. A. A., Clark, S. D., & Bedard, M.-A. (2014). PET imaging with [18F]fluoroethoxybenzovesamicol ([18F]FEOBV) following selective lesion of cholinergic pedunculopontine tegmental neurons in rat. *Nuclear Medicine and Biology*, *41*(1), 96-101. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2013.10.004>
- Cyr, M., Parent, M. J., Mechawar, N., Rosa-Neto, P., Soucy, J.-P., Clark, S. D., Aghourian, M., & Bedard, M.-A. (2015). Deficit in sustained attention following selective cholinergic lesion of the pedunculopontine tegmental nucleus in rat, as measured with both post-mortem immunocytochemistry and in vivo PET imaging with [18F]fluoroethoxybenzovesamicol. *Behavioural Brain Research*, *278*, 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.09.021>
- Czubak, A., Nowakowska, E., Kus, K., Burda, K., Metelska, J., Baer-Dubowska, W., & Cichocki, M. (2009). Influences of chronic venlafaxine, olanzapine and nicotine on the hippocampal and cortical concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacological Reports*, *61*(6), 1017-1023. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(09\)70163-x](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(09)70163-x)
- Dagher, A., Owen, A. M., Boecker, H., & Brooks, D. J. (2001). The role of the striatum and hippocampus in planning: a PET activation study in Parkinson's disease. *Brain*, *124*(5), 1020-1032. <https://doi.org/10.1093/brain/124.5.1020>
- Dalrymple-Alford, J. C., MacAskill, M. R., Nakas, C. T., Livingston, L., Graham, C., Crucian, G. P., ... & Anderson, T. J. (2010). The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, *75*(19), 1717-1725. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318219dc77>
- de la Fuente-Fernández, R., Schulzer, M., Kuramoto, L., Cragg, J., Ramachandiran, N., Au, W. L., Mak, E., McKenzie, J., McCormick, S., Sossi, V., Ruth, T. J., Lee, C. S., Calne, D. B., & Stoessl, A. J. (2011). Age-specific progression of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *69*(5), 803-810. <https://doi.org/10.1002/ana.22284>
- Devignes, Q., Lopes, R., & Dujardin, K. (2022). Neuroimaging outcomes associated with mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders*, *95*, 122-137. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.02.006>
- Dickson, D. W., Braak, H., Duda, J. E., Duyckaerts, C., Gasser, T., Halliday, G. M., Hardy, J., Leverenz, J. B., Del Tredici, K., Wszolek, Z. K., & Litvan, I. (2009). Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *The Lancet. Neurology*, *8*(12), 1150-1157. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70238-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70238-8)
- Dill, V., Franco, A. R., & Pinho, M. S. (2015). Automated methods for hippocampus segmentation: the evolution and a review of the state of the art. *Neuroinformatics*, *13*(2), 133-150. <https://doi.org/10.1007/s12021-014-9243-4>

- Dorsey, E. R., Elbaz, A., Nichols, E., Abbasi, N., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Adsuar, J. C., Ansha, M. G., Brayne, C., Choi, J.-Y. J., Collado-Mateo, D., Dahodwala, N., Do, H. P., Edessa, D., Endres, M., Fereshtehnejad, S.-M., Foreman, K. J., Gankpe, F. G., Gupta, R., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, *17*(11), 939-953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3)
- Dubois, B., Danzé, F., Pillon, B., Cusimano, G., Lhermitte, F., & Agid, Y. (1987). Cholinergic-dependent cognitive deficits in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *22*(1), 26-30. <https://doi.org/10.1002/ana.410220108>
- Duff, K., Schoenberg, M. R., Scott, J. G., & Adams, R. L. (2005). The relationship between executive functioning and verbal and visual learning and memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *20*(1), 111-122. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.03.003>
- Dugger, B. N., Davis, K., Malek-Ahmadi, M., Hentz, J. G., Sandhu, S., Beach, T. G., Adler, C. H., Caselli, R. J., Johnson, T. A., Serrano, G. E., Shill, H. A., Belden, C., Driver-Dunckley, E., Caviness, J. N., Sue, L. I., Jacobson, S., Powell, J., & Sabbagh, M. N. (2015). Neuropathological comparisons of amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment. *BMC Neurology*, *15*(1), 146. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0403-4>
- Fabian-Fine, R., Skehel, P., Errington, M. L., Davies, H. A., Sher, E., Stewart, M. G., & Fine, A. (2001). Ultrastructural distribution of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor subunit in rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*, *21*(20), 7993-8003. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-20-07993.2001>
- Fahn, S. (2003). Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *991*(1), 1-14. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07458.x>
- Fengler, S., Liepelt-Scarfone, I., Brockmann, K., Schäffer, E., Berg, D., & Kalbe, E. (2017). Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: a review. *Movement Disorders*, *32*(12), 1655-1666. <https://doi.org/10.1002/mds.27135>
- Fleischer, V., Gröger, A., Koirala, N., Droby, A., Muthuraman, M., Kolber, P., Reuter, E., Meuth, S. G., Zipp, F., & Groppa, S. (2017). Increased structural white and grey matter network connectivity compensates for functional decline in early multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *23*(3), 432-441. <https://doi.org/10.1177/1352458516651503>
- Flores-Cuadrado, A., Ubeda-Bañon, I., Saiz-Sanchez, D., Rosa-Prieto, C. de la, & Martinez-Marcos, A. (2016). Hippocampal α -synuclein and interneurons in Parkinson's disease: data from human and mouse models. *Movement Disorders*, *31*(7), 979-988. <https://doi.org/10.1002/mds.26586>
- Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, *127*(3), 550-560. <https://doi.org/10.1093/brain/awh067>

- Froula, J. M., Henderson, B. W., Gonzalez, J. C., Vaden, J. H., Mclean, J. W., Wu, Y., Banumurthy, G., Overstreet-Wadiche, L., Herskowitz, J. H., & Volpicelli-Daley, L. A. (2018). α -Synuclein fibril-induced paradoxical structural and functional defects in hippocampal neurons. *Acta Neuropathologica Communications*, *6*(1), Article 35. <https://doi.org/10.1186/s40478-018-0537-x>
- Funahashi, S. (2001). Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neuroscience Research*, *39*(2), 147-165. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(00\)00224-8](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(00)00224-8)
- Gai, W. P., Halliday, G. M., Blumbergs, P. C., Geffen, L. B., & W Blessing, W. (1991). Substance P-containing neurons in the mesopontine tegmentum are severely affected in Parkinson's disease. *Brain*, *114*(5), 2253-2267. <https://doi.org/10.1093/brain/114.5.2253>
- Gang, M., Baba, T., Hosokai, Y., Nishio, Y., Kikuchi, A., Hirayama, K., Hasegawa, T., Aoki, M., Takeda, A., Mori, E., & Suzuki, K. (2020). Clinical and cerebral metabolic changes in Parkinson's disease with basal forebrain atrophy. *Movement Disorders*, *35*(5), 825-832. <https://doi.org/10.1002/mds.27988>
- Gan-Or, Z., Rao, T., Leveille, E., Degroot, C., Chouinard, S., Cicchetti, F., Dagher, A., Das, S., Desautels, A., Drouin-Ouellet, J., Durcan, T., Gagnon, J.-F., Genge, A., Karamchandani, J., Lafontaine, A.-L., Sun, S. L. W., Langlois, M., Levesque, M., Melmed, C., ... & Fon, E. A. (2020). The Quebec Parkinson Network: a researcher-patient matching platform and multimodal biorepository. *Journal of Parkinson's Disease*, *10*(1), 301-313. <https://doi.org/10.3233/JPD-191775>
- Gargouri, F., Gallea, C., Mongin, M., Pyatigorskaya, N., Valabregue, R., Ewencyk, C., Sarazin, M., Yahia-Cherif, L., Vidailhet, M., & Lehericy, S. (2019). Multimodal magnetic resonance imaging investigation of basal forebrain damage and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *34*(4), 516-525. <https://doi.org/10.1002/mds.27561>
- Garibotto, V., Tettamanti, M., Marcone, A., Florea, I., Panzacchi, A., Moresco, R., Virta, J. R., Rinne, J., Cappa, S. F., & Perani, D. (2013). Cholinergic activity correlates with reserve proxies in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *34*(11), 2694.e13-2694.e18. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.05.020>
- Gasca-Salas, C., Estanga, A., Clavero, P., Aguilar-Palacio, I., González-Redondo, R., Obeso, J. A., & Rodríguez-Oroz, M. C. (2014). Longitudinal assessment of the pattern of cognitive decline in non-demented patients with advanced Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *4*(4), 677-686. <https://doi.org/10.3233/JPD-140398>
- Gaspar, P., & Gray, F. (1984). Dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, *64*(1), 43-52. <https://doi.org/10.1007/BF00695605>
- Gelfo, F., Mandolesi, L., Serra, L., Sorrentino, G., & Caltagirone, C. (2018). The neuroprotective effects of experience on cognitive functions: evidence from animal studies on the neurobiological bases of brain reserve. *Neuroscience*, *370*, 218-235. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.065>

- Genon, S., Bernhardt, B. C., Joie, R. L., Amunts, K., & Eickhoff, S. B. (2021). The many dimensions of human hippocampal organization and (dys)function. *Trends in Neurosciences*, 44(12), 977-989. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.10.003>
- George, S., Mufson, E. J., Leurgans, S., Shah, R. C., Ferrari, C., & deToledo-Morrell, L. (2011). MRI-based volumetric measurement of the substantia innominata in amnesic MCI and mild AD. *Neurobiology of Aging*, 32(10), 1756-1764. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.11.006>
- Gersel Stokholm, M., Iranzo, A., Østergaard, K., Serradell, M., Otto, M., Bacher Svendsen, K., Garrido, A., Vilas, D., Fedorova, T. D., Santamaria, J., Møller, A., Gaig, C., Hiraoka, K., Brooks, D. J., Okamura, N., Borghammer, P., Tolosa, E., & Pavese, N. (2020). Cholinergic denervation in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *European Journal of Neurology*, 27(4), 644-652. <https://doi.org/10.1111/ene.14127>
- Gerstenecker, A. (2017). The neuropsychology (broadly conceived) of multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 32(7), 861-875. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx093>
- Giacobini, E., & Pepeu, G. (2018). Sex and gender differences in the brain cholinergic system and in the response to therapy of Alzheimer disease with cholinesterase inhibitors. *Current Alzheimer Research*, 15(11), 1077-1084. <https://doi.org/10.2174/1567205015666180613111504>
- Gill, D. J., Freshman, A., Blender, J. A., & Ravina, B. (2008). The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease: screening tool for cognitive impairment. *Movement Disorders*, 23(7), 1043-1046. <https://doi.org/10.1002/mds.22017>
- Gilman, S., Koeppe, R. A., Nan, B., Wang, C. N., Wang, X., Junck, L., Chervin, R. D., Consens, F., & Bhaumik, A. (2010). Cerebral cortical and subcortical cholinergic deficits in parkinsonian syndromes. *Neurology*, 74(18), 1416-1423. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181dc1a55>
- Gilmor, M. L., Nash, N. R., Roghani, A., Edwards, R. H., Yi, H., Hersch, S. M., & Levey, A. I. (1996). Expression of the putative vesicular acetylcholine transporter in rat brain and localization in cholinergic synaptic vesicles. *Journal of Neuroscience*, 16(7), 2179-2190. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-07-02179.1996>
- Goldman, J. G., Stebbins, G. T., Bernard, B., Stoub, T. R., Goetz, C. G., & deToledo-Morrell, L. (2012). Entorhinal cortex atrophy differentiates Parkinson's disease patients with and without dementia. *Movement Disorders*, 27(6), 727-734. <https://doi.org/10.1002/mds.24938>
- Gratwicke, J., Kahan, J., Zrinzo, L., Hariz, M., Limousin, P., Foltynie, T., & Jahanshahi, M. (2013). The nucleus basalis of Meynert: a new target for deep brain stimulation in dementia? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2676-2688. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.09.003>

- Greenfield, S. A. (1991). A noncholinergic action of acetylcholinesterase (AChE) in the brain : from neuronal secretion to the generation of movement. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 11(1), 55-77. <https://doi.org/10.1007/BF00712800>
- Greffard, S., Verny, M., Bonnet, A.-M., Beinis, J.-Y., Gallinari, C., Meaume, S., Piette, F., Hauw, J.-J., & Duyckaerts, C. (2006). Motor score of the Unified Parkinson Disease Rating Scale as a good predictor of Lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra. *Archives of Neurology*, 63(4), 584-588. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.4.584>
- Grothe, M. J., Labrador-Espinosa, M. A., Jesús, S., Macías-García, D., Adarmes-Gómez, A., Carrillo, F., Camacho, E. I., Franco-Rosado, P., Lora, F. R., Martín-Rodríguez, J. F., Barberá, M. A., Pastor, P., Arroyo, S. E., Vila, B. S., Foraster, A. C., Martínez, J. R., Padilla, F. C., Morlans, M. P., Aramburu, I. G., ... & Mir, P. (2021). In vivo cholinergic basal forebrain degeneration and cognition in Parkinson's disease: imaging results from the COPPADIS study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 88, 68-75. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.05.027>
- Guzzetti, S., Mancini, F., Caporali, A., Manfredi, L., & Daini, R. (2019). The association of cognitive reserve with motor and cognitive functions for different stages of Parkinson's disease. *Experimental Gerontology*, 115, 79-87. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.11.020>
- Hall, H., Reyes, S., Landeck, N., Bye, C., Leanza, G., Double, K., Thompson, L., Halliday, G., & Kirik, D. (2014). Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. *Brain*, 137(9), 2493-2508. <https://doi.org/10.1093/brain/awu193>
- Hallanger, A. E., & Wainer, B. H. (1988). Ascending projections from the pedunculopontine tegmental nucleus and the adjacent mesopontine tegmentum in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 274(4), 483-515. <https://doi.org/10.1002/cne.902740403>
- Halliday, G. M., Leverenz, J. B., Schneider, J. S., & Adler, C. H. (2014). The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(5), 634-650. <https://doi.org/10.1002/mds.25857>
- Hanyu, H., Asano, T., Sakurai, H., Tanaka, Y., Takasaki, M., & Abe, K. (2002). MR analysis of the substantia innominata in normal aging, Alzheimer disease, and other types of dementia. *American Journal of Neuroradiology*, 23(1), 27-32.
- Hely, M. A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. L. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, 23(6), 837-844. <https://doi.org/10.1002/mds.21956>
- Henny, P., & Jones, B. E. (2008). Projections from basal forebrain to prefrontal cortex comprise cholinergic, GABAergic and glutamatergic inputs to pyramidal cells or interneurons. *The European Journal of Neuroscience*, 27(3), 654-670. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06029.x>

- Henry, J. D., & Phillips, L. H. (2006). Covariates of production and perseveration on tests of phonemic, semantic and alternating fluency in normal aging. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *13*(3-4), 529-551. <https://doi.org/10.1080/138255890969537>
- Hermanowicz, N., Jones, S. A., & Hauser, R. A. (2019). Impact of non-motor symptoms in Parkinson's disease: a PMDAAlliance survey. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *15*, 2205-2212. <https://doi.org/10.2147/NDT.S213917>
- Herrera-Guzmán, I., Peña-Casanova, J., Lara, J. P., Gudayol-Ferré, E., & Böhm, P. (2004). Influence of age, sex, and education on the Visual Object and Space Perception battery (VOSP) in a healthy normal elderly population. *The Clinical Neuropsychologist*, *18*(3), 385-394. <https://doi.org/10.1080/1385404049052421>
- Hilker, R., Schweitzer, K., Coburger, S., Ghaemi, M., Weisenbach, S., Jacobs, A. H., Rudolf, J., Herholz, K., & Heiss, W.-D. (2005a). Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. *Archives of Neurology*, *62*(3), 378-382. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.3.378>
- Hilker, R., Thomas, A. V., Klein, J. C., Weisenbach, S., Kalbe, E., Burghaus, L., Jacobs, A. H., Herholz, K., & Heiss, W. D. (2005b). Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology*, *65*(11), 1716-1722. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000191154.78131.f6>
- Hindle, J. V., Hurt, C. S., Burn, D. J., Brown, R. G., Samuel, M., Wilson, K. C., & Clare, L. (2016). The effects of cognitive reserve and lifestyle on cognition and dementia in Parkinson's disease—a longitudinal cohort study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *31*(1), 13-23. <https://doi.org/10.1002/gps.4284>
- Hindle, J. V., Martyr, A., & Clare, L. (2014). Cognitive reserve in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, *20*(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.08.010>
- Hirano, S., Shinotoh, H., Shimada, H., Aotsuka, A., Tanaka, N., Ota, T., Sato, K., Ito, H., Kuwabara, S., Fukushi, K., Irie, T., & Suhara, T. (2010). Cholinergic imaging in corticobasal syndrome, progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Brain*, *133*(7), 2058-2068. <https://doi.org/10.1093/brain/awq120>
- Hitti, F. L., & Siegelbaum, S. A. (2014). The hippocampal CA2 region is essential for social memory. *Nature*, *508*(7494), 88-92. <https://doi.org/10.1038/nature13028>
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, *17*(5), 427-442. <https://doi.org/10.1212/WNL.17.5.427>
- Holmstrand, E. C., & Sesack, S. R. (2011). Projections from the rat pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei to the anterior thalamus and ventral tegmental area arise from largely separate populations of neurons. *Brain Structure and Function*, *216*(4), 331-345. <https://doi.org/10.1007/s00429-011-0320-2>

- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, *73*(21), 1738-1745. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34b47>
- Hornykiewicz, O. (1993). Parkinson's disease and the adaptive capacity of the nigrostriatal dopamine system: possible neurochemical mechanisms. *Advances in Neurology*, *60*, 140-147.
- Horsager, J., Okkels, N., Hansen, A. K., Damholdt, M. F., Andersen, K. H., Fedorova, T. D., Munk, O. L., Danielsen, E. H., Pavese, N., Brooks, D. J., & Borghammer, P. (2022). Mapping cholinergic synaptic loss in Parkinson's disease: an [18F]FEOBV PET case-control study. *Journal of Parkinson's Disease*, *12*(8), 2493-2506. <https://doi.org/10.3233/JPD-223489>
- Inglis, W. L., Olmstead, M. C., & Robbins, T. W. (2001). Selective deficits in attentional performance on the 5-choice serial reaction time task following pedunculo-pontine tegmental nucleus lesions. *Behavioural Brain Research*, *123*(2), 117-131. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00181-4](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00181-4)
- Jack Jr., C. R., Bernstein, M. A., Fox, N. C., Thompson, P., Alexander, G., Harvey, D., Borowski, B., Britson, P. J., L. Whitwell, J., Ward, C., Dale, A. M., Felmlee, J. P., Gunter, J. L., Hill, D. L. G., Killiany, R., Schuff, N., Fox-Bosetti, S., Lin, C., Studholme, C., ... & Weiner, M. W. (2008). The Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI): MRI methods. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *27*(4), 685-691. <https://doi.org/10.1002/jmri.21049>
- Jankovic, J. (2005). Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Movement Disorders*, *20*(S11), S11-S16. <https://doi.org/10.1002/mds.20458>
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *79*(4), 368-376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- Janvin, C. C., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2005). Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *18*(3), 149-154. <https://doi.org/10.1177/0891988705277540>
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Salmon, D. P., Galasko, D., Hugdahl, K., & Aarsland, D. (2006). Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: comparison with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Movement Disorders*, *21*(3), 337-342. <https://doi.org/10.1002/mds.20726>
- Jellinger, K. A. (1988). The pedunculo-pontine nucleus in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *51*(4), 540-543. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.4.540>

- Jellinger, K. A. (2009). Significance of brain lesions in Parkinson disease dementia and Lewy body dementia. Dans P. Giannakopoulos & P. R. Hof (Éds.), *Dementia in Clinical Practice* (vol. 24, p. 114-125). Karger. <https://doi.org/10.1159/000197890>
- Jellinger, K. A. (2019). Is Braak staging valid for all types of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 126(4), 423-431. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1898-9>
- Joelving, F. C., Billeskov, R., Christensen, J. R., West, M., & Pakkenberg, B. (2006). Hippocampal neuron and glial cell numbers in Parkinson's disease – a stereological study. *Hippocampus*, 16(10), 826-833. <https://doi.org/10.1002/hipo.20212>
- Jubault, T., Monetta, L., Strafella, A. P., Lafontaine, A.-L., & Monchi, O. (2009). L-dopa medication in Parkinson's disease restores activity in the motor cortico-striatal loop but does not modify the cognitive network. *PLoS ONE*, 4(7), e6154. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006154>
- Jurica, P. J., Leitten, C. L., & Mattis, S. (2001). *DRS-2 Dementia Rating Scale 2*. Psychological Assessment Resources Eds.
- Kalbe, E., Rehberg, S. P., Heber, I., Kronenbuerger, M., Schulz, J. B., Storch, A., Linse, K., Schneider, C., Gräber, S., Liepelt-Scarfone, I., Berg, D., Dams, J., Balzer-Geldsetzer, M., Hilker, R., Oberschmidt, C., Witt, K., Schmidt, N., Mollenhauer, B., Trenkwalder, C., ... & Dodel, R. (2016). Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: evidence from the LANDSCAPE study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(10), 1099-1105. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313838>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896-912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Kanel, P., Spears, C. C., Roytman, S., Koeppe, R. A., Frey, K. A., Scott, P. J. H., Albin, R. L., & Bohnen, N. I. (2022). Differential cholinergic systems' changes in progressive supranuclear palsy versus Parkinson's disease: an exploratory analysis. *Journal of Neural Transmission*, 129(12), 1469-1479. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02547-9>
- Kang, G. A., Bronstein, J. M., Masterman, D. L., Redelings, M., Crum, J. A., & Ritz, B. (2005). Clinical characteristics in early Parkinson's disease in a central California population-based study. *Movement Disorders*, 20(9), 1133-1142. <https://doi.org/10.1002/mds.20513>
- Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test* (2^e éd.). Lea & Febiger.
- Keating, G. L., & Winn, P. (2002). Examination of the role of the pedunculo-pontine tegmental nucleus in radial maze tasks with or without a delay. *Neuroscience*, 112(3), 687-696. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00108-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00108-2)
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 9(12), 1200-1213. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70212-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70212-X)

- Kehagia, A. A., Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2012). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegenerative Diseases, 11*(2), 79-92. <https://doi.org/10.1159/000341998>
- Kilimann, I., Grothe, M., Heinsen, H., Alho, E. J. L., Grinberg, L., Amaro, E., dos Santos, G. A. B., da Silva, R. E., Mitchell, A. J., Frisoni, G. B., Bokde, A. L. W., Fellgiebel, A., Filippi, M., Hampel, H., Klöppel, S., & Teipel, S. J. (2014). Subregional basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease: a multicenter study. *Journal of Alzheimer's Disease, 40*(3), 687-700. <https://doi.org/10.3233/JAD-132345>
- Kim, G., Norman, K. A., & Turk-Browne, N. B. (2017). Neural differentiation of incorrectly predicted memories. *Journal of Neuroscience, 37*(8), 2022-2031. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3272-16.2017>
- Kim, K., Bohnen, N. I., Müller, M. L. T. M., & Lustig, C. (2019). Compensatory dopaminergic-cholinergic interactions in conflict processing: evidence from patients with Parkinson's disease. *NeuroImage, 190*, 94-106. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.021>
- Kim, W. S., Kågedal, K., & Halliday, G. M. (2014). Alpha-synuclein biology in Lewy body diseases. *Alzheimer's Research & Therapy, 6*(5), 73. <https://doi.org/10.1186/s13195-014-0073-2>
- Klein, J. C., Eggers, C., Kalbe, E., Weisenbach, S., Hohmann, C., Vollmar, S., Baudrexel, S., Diederich, N. J., Heiss, W. D., & Hilker, R. (2010). Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology, 74*(11), 885-892. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d55f61>
- Knight, J. A., & Kaplan, E. (2003). *The handbook of Rey-Osterrieth Complex Figure usage: clinical and research applications*. Psychological Assessment Resources, Incorporated.
- Knox, M. G., Adler, C. H., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Mehta, S. A., Belden, C., Zamrini, E., Serrano, G., Sabbagh, M. N., Caviness, J. N., Sue, L. I., Davis, K. J., Dugger, B. N., & Beach, T. G. (2020). Neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Movement Disorders, 35*(5), 845-850. <https://doi.org/10.1002/mds.27991>
- Koerts, J., Tucha, L., Lange, K. W., & Tucha, O. (2013). The influence of cognitive reserve on cognition in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission, 120*(4), 593-596. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0916-6>
- Koliatsos, V. E., Martin, L. J., Walker, L. C., Richardson, R. T., DeLong, M. R., & Price, D. L. (1988). Topographic, non-collateralized basal forebrain projections to amygdala, hippocampus, and anterior cingulate cortex in the rhesus monkey. *Brain Research, 463*(1), 133-139. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90535-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90535-5)
- Konrad, C., Ukas, T., Nebel, C., Arolt, V., Toga, A. W., & Narr, K. L. (2009). Defining the human hippocampus in cerebral magnetic resonance images—an overview of current segmentation protocols. *NeuroImage, 47*(4), 1185-1195. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.019>

- Kordower, J. H., Olanow, C. W., Dodiya, H. B., Chu, Y., Beach, T. G., Adler, C. H., Halliday, G. M., & Bartus, R. T. (2013). Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain*, *136*(8), 2419-2431. <https://doi.org/10.1093/brain/awt192>
- Kotagal, V., Albin, R. L., Müller, M. L. T. M., Koeppe, R. A., Frey, K. A., & Bohnen, N. I. (2013). Gender differences in cholinergic and dopaminergic deficits in Parkinson disease. *Journal of Neural Transmission*, *120*(10), 1421-1424. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1013-1>
- Kozak, R., Bowman, E. M., Latimer, M. P., Rostron, C. L., & Winn, P. (2005). Excitotoxic lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus in rats impair performance on a test of sustained attention. *Experimental Brain Research*, *162*(2), 257-264. <https://doi.org/10.1007/s00221-004-2143-3>
- Kramer, M. L., & Schulz-Schaeffer, W. J. (2007). Presynaptic α -synuclein aggregates, not Lewy bodies, cause neurodegeneration in dementia with Lewy bodies. *Journal of Neuroscience*, *27*(6), 1405-1410. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4564-06.2007>
- Kucinski, A., Paolone, G., Bradshaw, M., Albin, R. L., & Sarter, M. (2013). Modeling fall propensity in Parkinson's disease: deficits in the attentional control of complex movements in rats with cortical-cholinergic and striatal-dopaminergic deafferentation. *The Journal of Neuroscience*, *33*(42), 16522-16539. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2545-13.2013>
- Kucinski, A., & Sarter, M. (2015). Modeling Parkinson's disease falls associated with brainstem cholinergic systems decline. *Behavioral neuroscience*, *129*(2), 96-104. <https://doi.org/10.1037/bne0000048>
- Kudlicka, A., Clare, L., & Hindle, J. V. (2011). Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, *26*(13), 2305-2315. <https://doi.org/10.1002/mds.23868>
- Kuhl, D. E., Minoshima, S., Fessler, J. A., Ficarò, E. P., Wieland, D. M., Koeppe, R. A., Frey, K. A., & Foster, N. L. (1996). In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *40*(3), 399-410. <https://doi.org/10.1002/ana.410400309>
- Kulisevsky, J. (2000). Role of dopamine in learning and memory: implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Drugs & Aging*, *16*(5), 365-379. <https://doi.org/10.2165/00002512-200016050-00006>
- Kulisevsky, J., García-Sánchez, C., Berthier, M. L., Barbanj, M., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., & Estévez-González, A. (2000). Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Movement Disorders*, *15*(4), 613-626. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200007\)15:4<613::AID-MDS1005>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200007)15:4<613::AID-MDS1005>3.0.CO;2-F)

- Kulisevsky, J., & Pagonabarraga, J. (2009). Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Movement Disorders*, *24*(8), 1103-1110. <https://doi.org/10.1002/mds.22506>
- Kuramoto, L., Cragg, J., Nandhagopal, R., Mak, E., Sossi, V., Fuente-Fernández, R. de la, Stoessl, A. J., & Schulzer, M. (2013). The nature of progression in Parkinson's disease: an application of non-linear, multivariate, longitudinal random effects modelling. *PLOS ONE*, *8*(10), e76595. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076595>
- Laakso, M. P., Partanen, K., Riekkinen, P., Lehtovirta, M., Helkala, E. L., Hallikainen, M., Hanninen, T., Vainio, P., & Soininen, H. (1996). Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: an MRI study. *Neurology*, *46*(3), 678-681. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.3.678>
- Landry St-Pierre, E. (2008). *Évaluation pré-clinique du (-)-[18F]FEOBV : profil métabolique plasmatique* [mémoire de maîtrise, Université de Montréal]. Papyrus. <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/2696>
- Lashuel, H. A., Overk, C. R., Oueslati, A., & Masliah, E. (2013). The many faces of α -synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target. *Nature Reviews. Neuroscience*, *14*(1), 38-48. <https://doi.org/10.1038/nrn3406>
- Lawson, R. A., Williams-Gray, C. H., Camacho, M., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Breen, D. P., Barker, R. A., Rochester, L., Burn, D. J., Yarnall, A. J., & Group, on behalf of the I-P. study. (2021). Which neuropsychological tests? Predicting cognitive decline and dementia in Parkinson's disease in the ICICLE-PD cohort. *Journal of Parkinson's Disease*, *11*(3), 1297-1308. <https://doi.org/10.3233/JPD-212581>
- Lee, H. J., Suk, J. E., Bae, E. J., & Lee, S. J. (2008). Clearance and deposition of extracellular alpha-synuclein aggregates in microglia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *372*(3), 423-428. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.05.045>
- 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. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *85*(1), 7-16. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305062>
- Legault-Denis, C., Aghourian, M., Soucy, J.-P., Rosa-Neto, P., Dagher, A., Aumont, E., Wickens, R., & Bedard, M.-A. (2021). Normal cognition in Parkinson's disease may involve hippocampal cholinergic compensation: an exploratory PET imaging study with [18F]-FEOBV. *Parkinsonism & Related Disorders*, *91*, 162-166. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.09.018>
- Lehr, A. B., Kumar, A., Tetzlaff, C., Hafting, T., Fyhn, M., & Stöber, T. M. (2021). CA2 beyond social memory: evidence for a fundamental role in hippocampal information processing. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *126*, 398-412. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.03.020>

- Lemay, S., Chouinard, S., Blanchet, P., Masson, H., Soland, V., Beuter, A., & Bedard, M.-A. (2004). Lack of efficacy of a nicotine transdermal treatment on motor and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28(1), 31-39. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00172-6](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00172-6)
- Leuner, B., & Gould, E. (2010). Structural plasticity and hippocampal function. *Annual Review of Psychology*, 61, 111-C3. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.093008.100359>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5^e éd.). Oxford University Press.
- Li, L., Liu, Z., Jiang, Y.-Y., Shen, W.-X., Peng, Y.-P., & Qiu, Y.-H. (2019). Acetylcholine suppresses microglial inflammatory response via $\alpha 7$ nAChR to protect hippocampal neurons. *Journal of Integrative Neuroscience*, 18(1), 51-56. <https://doi.org/10.31083/j.jin.2019.01.114>
- Lim, S.-Y., Fox, S. H., & Lang, A. E. (2009). Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 66(2), 167-172. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.561>
- Lisman, J., Buzsáki, G., Eichenbaum, H., Nadel, L., Ranganath, C., & Redish, A. D. (2017). Viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nature Neuroscience*, 20(11), 1434-1447. <https://doi.org/10.1038/nn.4661>
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., Rodriguez-Oroz, M. C., Tröster, A. I., & Weintraub, D. (2011). MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Movement Disorders*, 26(10), 1814-1824. <https://doi.org/10.1002/mds.23823>
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., Adler, C. H., Marder, K., Williams-Gray, C. H., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M. C., Burn, D. J., Barker, R. A., & Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349-356. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>
- Liu, A. K. L., Chang, R. C.-C., Pearce, R. K. B., & Gentleman, S. M. (2015). Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, 129(4), 527-540. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1392-5>
- Liu, A. K. L., Chau, T. W., Lim, E. J., Ahmed, I., Chang, R. C.-C., Kalaitzakis, M. E., Graeber, M. B., Gentleman, S. M., & Pearce, R. K. B. (2019). Hippocampal CA2 Lewy pathology is associated with cholinergic degeneration in Parkinson's disease with cognitive decline. *Acta Neuropathologica Communications*, 7(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0717-3>

- Liu, C., Zhao, Y., Xi, H., Jiang, J., Yu, Y., & Dong, W. (2021). The membrane interaction of alpha-synuclein. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *15*, Article 633727. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2021.633727>
- Liu, S. Y., Daryl, J. W., Fu, J. F., Valerio, J., Shahinfard, E., McCormick, S., Mabrouk, R., Vafai, N., Mckenzie, J., Neilson, N., Perez Soriano, A., Arena, J., Cherkasova, M., Chan, P., Zhang, J., Zabetian, C., Aasly, J., Zbigniew, K., McKeown, M., ... & Stoessl, A. J. (2018). The effect of LRRK2 mutations on the cholinergic system in manifest and premanifest stages of Parkinson's disease: a cross-sectional PET study. *The Lancet Neurology*, *17*, 309-316. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30032-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30032-2)
- Llebaria, G., Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., & Martínez-Corral, M. (2008). Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23*(11), 1546-1550. <https://doi.org/10.1002/mds.22173>
- Lord, S., Baker, K., Nieuwboer, A., Burn, D., & Rochester, L. (2011). Gait variability in Parkinson's disease: an indicator of non-dopaminergic contributors to gait dysfunction? *Journal of Neurology*, *258*(4), 566-572. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5789-8>
- Lynch, G., Matthews, D. A., Mosko, S., Parks, T., & Cotman, C. (1972). Induced acetylcholinesterase-rich layer in rat dentate gyrus following entorhinal lesions. *Brain Research*, *42*(2), 311-318. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(72\)90533-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90533-1)
- Marras, C., & Saunders-Pullman, R. (2014). The complexities of hormonal influences and risk of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *29*(7), 845-848. <https://doi.org/10.1002/mds.25891>
- Martínez-Horta, S., Bejr-Kasem, H., Horta-Barba, A., Pascual-Sedano, B., Santos-García, D., de Deus-Fonticoba, T., Jesús, S., Aguilar, M., Planellas, L., García-Caldentey, J., Caballol, N., Vives-Pastor, B., Hernández-Vara, J., Cabo-Lopez, I., López-Manzanares, L., González-Aramburu, I., Ávila-Rivera, M. A., Catalán, M. J., López-Díaz, L. M., ... & Kulisevsky, J. (2021). Identifying comorbidities and lifestyle factors contributing to the cognitive profile of early Parkinson's disease. *BMC Neurology*, *21*, 477. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02485-1>
- Massey, K. A., Zago, W. M., & Berg, D. K. (2006). BDNF up-regulates $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor levels on subpopulations of hippocampal interneurons. *Molecular and Cellular Neuroscience*, *33*(4), 381-388. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2006.08.011>
- Matsukawa, N. (2018). Is preservation of cholinergic activation a mechanism underlying cognitive reserve? *Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism*, *8*(1), 100425. <https://doi.org/10.4172/2161-0460.1000425>
- McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological Review*, *102*(3), 419-457. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.102.3.419>

- McCormick, D. A., & Prince, D. A. (1986). Acetylcholine induces burst firing in thalamic reticular neurones by activating a potassium conductance. *Nature*, *319*(6052), 402-405. <https://doi.org/10.1038/319402a0>
- Mechelli, A., Price, C., Friston, K., & Ashburner, J. (2005). Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. *Current Medical Imaging Reviews*, *1*(2), 105-113. <https://doi.org/10.2174/1573405054038726>
- Mehanna, R., Moore, S., Hou, J. G., Sarwar, A. I., & Lai, E. C. (2014). Comparing clinical features of young onset, middle onset and late onset Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *20*(5), 530-534. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.02.013>
- Mena-Segovia, J., Bolam, J. P., & Magill, P. J. (2004). Pedunculopontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family? *Trends in Neurosciences*, *27*(10), 585-588. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.07.009>
- Mesulam, M.-M. (1990). Human brain cholinergic pathways. Dans S.-M. Aquilonius & P.-G. Gillberg (Éds.), *Progress in Brain Research* (vol. 84, p. 231-241). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)60908-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60908-5)
- Mesulam, M.-M. (1996). The systems-level organization of cholinergic innervation in the human cerebral cortex and its alterations in Alzheimer's disease. Dans J. Klein & K. Löffelholz (Éds.), *Progress in Brain Research* (vol. 109, p. 285-297). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)62112-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)62112-3)
- Mesulam, M.-M. (2004). The cholinergic innervation of the human cerebral cortex. Dans L. Descarries, K. Krnjevic & M. Steriade (Éds.), *Progress in Brain Research* (vol. 145, p. 67-78). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)45004-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)45004-8)
- Mesulam, M.-M. (2013). Cholinergic circuitry of the human nucleus basalis and its fate in Alzheimer's disease. *Journal of Comparative Neurology*, *521*(18), 4124-4144. <https://doi.org/10.1002/cne.23415>
- Mesulam, M.-M., & Geula, C. (1991). Acetylcholinesterase-rich neurons of the human cerebral cortex: cytoarchitectonic and ontogenetic patterns of distribution. *The Journal of Comparative Neurology*, *306*(2), 193-220. <https://doi.org/10.1002/cne.903060202>
- Mesulam, M.-M., Mufson, E. J., Levey, A. I., & Wainer, B. H. (1983a). Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, *214*(2), 170-197. <https://doi.org/10.1002/cne.902140206>
- Mesulam, M.-M., Mufson, E. J., Levey, A. I., & Wainer, B. H. (1984). Atlas of cholinergic neurons in the forebrain and upper brainstem of the macaque based on monoclonal choline acetyltransferase immunohistochemistry and acetylcholinesterase histochemistry. *Neuroscience*, *12*(3), 669-686. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(84\)90163-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(84)90163-5)

- Mesulam, M.-M., Mufson, E. J., Wainer, B. H., & Levey, A. I. (1983b). Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1–Ch6). *Neuroscience*, *10*(4), 1185-1201. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(83\)90108-2](https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90108-2)
- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). *Rey Complex Figure Test and recognition trial professional manual*. Psychological Assessment Resources.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Rettinger, D. A., Shah, P., & Hegarty, M. (2001). How are visuospatial working memory, executive functioning, and spatial abilities related? A latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, *130*(4), 621-640. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.130.4.621>
- Moghaddam, H. S., Zare-Shahabadi, A., Rahmani, F., & Rezaei, N. (2017). Neurotransmission systems in Parkinson's disease. *Reviews in the Neurosciences*, *28*(5), 509-536. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0068>
- Monsch, A. U. (1995). Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in detecting dementia of the Alzheimer type: a double cross-validation and application to a community-dwelling sample. *Archives of Neurology*, *52*(9), 899. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540330081018>
- Montero-Crespo, M., Dominguez-Alvaro, M., Rondon-Carrillo, P., Alonso-Nanclares, L., DeFelipe, J., & Blazquez-Llorca, L. (2020). Three-dimensional synaptic organization of the human hippocampal CA1 field. *eLife*, *9*, e57013. <https://doi.org/10.7554/eLife.57013>
- Montse, A., Pere, V., Carme, J., Francesc, V., & Eduardo, T. (2001). Visuospatial deficits in Parkinson's disease assessed by Judgment of Line Orientation Test: error analyses and practice effects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *23*(5), 592-598. <https://doi.org/10.1076/jcen.23.5.592.1248>
- Morrish, P. K., Rakshi, J. S., Bailey, D. L., Sawle, G. V., & Brooks, D. J. (1998). Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [¹⁸F]dopa PET. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *64*(3), 314-319. <https://doi.org/10.1136/jnnp.64.3.314>
- Mufson, E. J., Mahady, L., Waters, D., Counts, S. E., Perez, S. E., DeKosky, S. T., Ginsberg, S. D., Ikonovic, M. D., Scheff, S. W., & Binder, L. I. (2015). Hippocampal plasticity during the progression of Alzheimer's disease. *Neuroscience*, *309*, 51-67. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.03.006>
- Mulholland, G. K., Wieland, D. M., Kilbourn, M. R., Frey, K. A., Sherman, P. S., Carey, J. E., & Kuhl, D. E. (1998). [¹⁸F]Fluoroethoxy-benzovesamicol, a PET radiotracer for the vesicular acetylcholine transporter and cholinergic synapses. *Synapse*, *30*(3), 263-274. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199811\)30:3<263::AID-SYN4>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199811)30:3<263::AID-SYN4>3.0.CO;2-9)
- Müller, M. L. T. M., & Bohnen, N. I. (2013). Cholinergic dysfunction in Parkinson's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *13*(9), 377. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0377-9>

- Müller, M. L. T. M., Bohnen, N. I., Kotagal, V., Scott, P. J. H., Koeppe, R. A., Frey, K. A., & Albin, R. L. (2015). Clinical markers for identifying cholinergic deficits in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *30*(2), 269-273. <https://doi.org/10.1002/mds.26061>
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, *65*(8), 1239-1245. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95>
- Nagano-Saito, A., Al-Azzawi, M. S., Hanganu, A., Degroot, C., Mejia-Constain, B., Bedetti, C., Lafontaine, A.-L., Soland, V., Chouinard, S., & Monchi, O. (2016). Patterns of longitudinal neural activity linked to different cognitive profiles in Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*, Article 275. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00275>
- Nair, V. P., & Hunter, J. M. (2004). Anticholinesterases and anticholinergic drugs. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, *4*(5), 164-168. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkh045>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nejad-Davarani, S., Koeppe, R. A., Albin, R. L., Frey, K. A., Müller, M. L. T. M., & Bohnen, N. I. (2019). Quantification of brain cholinergic denervation in dementia with Lewy bodies using PET imaging with [18F]-FEOBV. *Molecular Psychiatry*, *24*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0130-5>
- Nestor, S. M., Gibson, E., Gao, F.-Q., Kiss, A., & Black, S. E. (2013). A direct morphometric comparison of five labeling protocols for multi-atlas driven automatic segmentation of the hippocampus in Alzheimer's disease. *NeuroImage*, *66*, 50-70. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.081>
- Nicoletti, A., Luca, A., Baschi, R., Cicero, C. E., Mostile, G., Davì, M., Pilati, L., Restivo, V., Zappia, M., & Monastero, R. (2019). Incidence of mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: the Parkinson's Disease Cognitive Impairment Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *11*, 21. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00021>
- Nithianantharajah, J., & Hannan, A. J. (2006). Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*(9), 697-709. <https://doi.org/10.1038/nrn1970>
- Nobili, F., Campus, C., Arnaldi, D., De Carli, F., Cabassi, G., Brugnolo, A., Dessi, B., Morbelli, S., Sambuceti, G., Abbruzzese, G., & Rodriguez, G. (2010). Cognitive-nigrostriatal relationships in de novo, drug-naïve Parkinson's disease patients: a [I-123]FP-CIT SPECT study. *Movement Disorders*, *25*(1), 35-43. <https://doi.org/10.1002/mds.22899>

- Nouraei, N., Mason, D. M., Miner, K. M., Carcella, M. A., Bhatia, T. N., Dumm, B. K., Soni, D., Johnson, D. A., Luk, K. C., & Leak, R. K. (2018). Critical appraisal of pathology transmission in the α -synuclein fibril model of Lewy body disorders. *Experimental Neurology*, *299*, 172-196. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.10.017>
- Oakman, S. A., Faris, P. L., Cozzari, C., & Hartman, B. K. (1999). Characterization of the extent of pontomesencephalic cholinergic neurons' projections to the thalamus: comparison with projections to midbrain dopaminergic groups. *Neuroscience*, *94*(2), 529-547. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(99\)00307-3](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(99)00307-3)
- Oh, Y.-S., Yoo, S.-W., Lyoo, C. H., Yoo, J.-Y., Yoon, H., Ha, S., Lee, K.-S., & Kim, J.-S. (2021). The association of β -amyloid with cognition and striatal dopamine in early, non-demented Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *11*(2), 605-613. <https://doi.org/10.3233/JPD-202496>
- Okkels, N., Horsager, J., Labrador-Espinosa, M. A., Hansen, F. O., Andersen, K. B., Just, M. K., Fedorova, T. D., Skjærbæk, C., Munk, O. L., Hansen, K. V., Gottrup, H., Hansen, A. K., Grothe, M. J., & Borghammer, P. (2023). Distribution of cholinergic nerve terminals in the aged human brain measured with [18F]FEOBV PET and its correlation with histological data. *NeuroImage*, *269*, 119908. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.119908>
- Olsen, R. K., Carr, V. A., Daugherty, A. M., La Joie, R., Amaral, R. S. C., Amunts, K., Augustinack, J. C., Bakker, A., Bender, A. R., Berron, D., Boccardi, M., Bocchetta, M., Burggren, A. C., Chakravarty, M. M., Chételat, G., de Flores, R., DeKraaker, J., Ding, S.-L., Geerlings, M. I., ... & Wisse, L. E. M. (2019). Progress update from the hippocampal subfields group. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *11*(1), 439-449. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.04.001>
- O'Reilly, R. C., & McClelland, J. L. (1994). Hippocampal conjunctive encoding, storage, and recall: avoiding a trade-off. *Hippocampus*, *4*(6), 661-682. <https://doi.org/10.1002/hipo.450040605>
- Orimo, S., Uchihara, T., Kanazawa, T., Itoh, Y., Wakabayashi, K., Kakita, A., & Takahashi, H. (2011). Unmyelinated axons are more vulnerable to degeneration than myelinated axons of the cardiac nerve in Parkinson's disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *37*(7), 791-802. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2011.01194.x>
- O'Sullivan, M. J., Oestreich, L. K. L., Wright, P., & Clarkson, A. N. (2022). Cholinergic and hippocampal systems facilitate cross-domain cognitive recovery after stroke. *Brain*, *145*(5), 1698-1710. <https://doi.org/10.1093/brain/awac070>
- Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, *46*(3), 590-596. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.029>
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., & Gironell, A. (2008). Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23*(7), 998-1005. <https://doi.org/10.1002/mds.22007>

- Pagonabarraga, J., Tinazzi, M., Caccia, C., & Jost, W. H. (2021). The role of glutamatergic neurotransmission in the motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease: clinical cases and a review of the literature. *Journal of Clinical Neuroscience*, *90*, 178-183. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.05.056>
- Pahapill, P. A. (2000). The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain*, *123*(9), 1767-1783. <https://doi.org/10.1093/brain/123.9.1767>
- Palombo, D. J., Keane, M. M., & Verfaellie, M. (2015). How does the hippocampus shape decisions? *Neurobiology of Learning and Memory*, *125*, 93-97. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.08.005>
- Pang, C. C.-C., Kiecker, C., O'Brien, J. T., Noble, W., & Chang, R. C.-C. (2019). Ammon's horn 2 (CA2) of the hippocampus: a long-known region with a new potential role in neurodegeneration. *The Neuroscientist*, *25*(2), 167-180. <https://doi.org/10.1177/1073858418778747>
- Parent, M., Bedard, M.-A., Aliaga, A., Soucy, J.-P., Landry St-Pierre, E., Cyr, M., Kostikov, A., Schirmacher, E., Massarweh, G., & Rosa-Neto, P. (2012). PET imaging of cholinergic deficits in rats using [18F]fluoroethoxybenzovesamicol ([18F]FEOBV). *NeuroImage*, *62*(1), 555-561. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.032>
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *14*(2), 223-236. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>
- Pasquini, J., Brooks, D. J., & Pavese, N. (2021). The cholinergic brain in Parkinson's disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, *8*(7), 1012-1026. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13319>
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O.-B., & Alves, G. (2013). Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest Study. *JAMA Neurology*, *70*(5), 580-586. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2110>
- 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. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003634>
- Pellecchia, M. T., Picillo, M., Santangelo, G., Longo, K., Moccia, M., Erro, R., Amboni, M., Vitale, C., Vicidomini, C., Salvatore, M., Barone, P., & Pappatà, S. (2015). Cognitive performances and DAT imaging in early Parkinson's disease with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Acta Neurologica Scandinavica*, *131*(5), 275-281. <https://doi.org/10.1111/ane.12365>
- Pereira, J. B., Junqué, C., Bartrés-Faz, D., Ramírez-Ruiz, B., Martí, M.-J., & Tolosa, E. (2013). Regional vulnerability of hippocampal subfields and memory deficits in Parkinson's disease. *Hippocampus*, *23*(8), 720-728. <https://doi.org/10.1002/hipo.22131>

- Perry, E. K., Curtis, M., Dick, D. J., Candy, J. M., Atack, J. R., Bloxham, C. A., Blessed, G., Fairbairn, A., Tomlinson, B. E., & Perry, R. H. (1985). Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *48*(5), 413-421. <https://doi.org/10.1136/jnnp.48.5.413>
- Petrou, M., Dwamena, B. A., Foerster, B. R., MacEachern, M. P., Bohnen, N. I., Müller, M. L., Albin, R. L., & Frey, K. A. (2015). Amyloid deposition in Parkinson's disease and cognitive impairment: a systematic review. *Movement Disorders*, *30*(7), 928-935. <https://doi.org/10.1002/mds.26191>
- Petrou, M., Frey, K. A., Kilbourn, M. R., Scott, P. J. H., Raffel, D. M., Bohnen, N. I., Muller, M. L. T. M., Albin, R. L., & Koeppe, R. A. (2014). In vivo imaging of human cholinergic nerve terminals with (-)-5-18F-fluoroethoxybenzovesamicol: biodistribution, dosimetry, and tracer kinetic analyses. *Journal of Nuclear Medicine*, *55*(3), 396-404. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.124792>
- Pfeiffer, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, *22*, S119-S122. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.004>
- Pigott, K., Rick, J., Xie, S. X., Hurtig, H., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., Morley, J. F., Chahine, L. M., Dahodwala, N., Akhtar, R. S., Siderowf, A., Trojanowski, J. Q., & Weintraub, D. (2015). Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology*, *85*(15), 1276-1282. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002001>
- Pipitone, J., Park, M. T. M., Winterburn, J., Lett, T. A., Lerch, J. P., Pruessner, J. C., Lepage, M., Voineskos, A. N., & Chakravarty, M. M. (2014). Multi-atlas segmentation of the whole hippocampus and subfields using multiple automatically generated templates. *NeuroImage*, *101*, 494-512. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.054>
- Piras, F., Cherubini, A., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2011). Education mediates microstructural changes in bilateral hippocampus. *Human Brain Mapping*, *32*(2), 282-289. <https://doi.org/10.1002/hbm.21018>
- Pirogovsky, E., Schiehser, D. M., Litvan, I., Obtera, K. M., Burke, M. M., Lessig, S. L., Song, D. D., Liu, L., & Filoteo, J. V. (2014). The utility of the Mattis Dementia Rating Scale in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Parkinsonism & Related Disorders*, *20*(6), 627-631. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.03.010>
- Plaha, P., & Gill, S. S. (2005). Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *NeuroReport*, *16*(17), 1883-1887. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000187637.20771.a0>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD clinical diagnostic criteria. *Movement Disorders*, *30*(12), 1591-1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>

- Ray, N. J., Bradburn, S., Murgatroyd, C., Toseeb, U., Mir, P., Kountouriotis, G. K., Teipel, S. J., & Grothe, M. J. (2018). In vivo cholinergic basal forebrain atrophy predicts cognitive decline in de novo Parkinson's disease. *Brain*, *141*(1), 165-176. <https://doi.org/10.1093/brain/awx310>
- Rea, R. C., Berlot, R., Martin, S. L., Craig, C. E., Holmes, P. S., Wright, D. J., Bon, J., Pirtošek, Z., & Ray, N. J. (2021). Quantitative EEG and cholinergic basal forebrain atrophy in Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *106*, 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.05.023>
- Reisine, T. D., Fields, J. Z., Yamamura, H. I., Bird, E. D., Spokes, E., Schreiner, P. S., & Enna, S. J. (1977). Neurotransmitter receptor alterations in Parkinson's disease. *Life Sciences*, *21*(3), 335-343. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(77\)90514-8](https://doi.org/10.1016/0024-3205(77)90514-8)
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: theory and clinical interpretation* (2^e éd.). Neuropsychology Press.
- Rietdijk, C. D., Perez-Pardo, P., Garssen, J., van Wezel, R. J. A., & Kraneveld, A. D. (2017). Exploring Braak's hypothesis of Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, *8*, Article 37. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00037>
- Rinne, J. O., Ma, S. Y., Lee, M. S., Collan, Y., & Røyttä, M. (2008). Loss of cholinergic neurons in the pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease is related to disability of the patients. *Parkinsonism & Related Disorders*, *14*(7), 553-557. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.01.006>
- Ross, G. W., Abbott, R. D., Petrovitch, H., Tanner, C. M., & White, L. R. (2012). Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism & Related Disorders*, *18* (S1), S199-202. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(11\)70062-1](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(11)70062-1)
- Rotundo, R. L. (2017). Biogenesis, assembly and trafficking of acetylcholinesterase. *Journal of Neurochemistry*, *142* Suppl 2, 52-58. <https://doi.org/10.1111/jnc.13982>
- Rouillard, M., Audiffren, M., Albinet, C., Ali Bahri, M., Garraux, G., & Collette, F. (2017). Contribution of four lifelong factors of cognitive reserve on late cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *39*(2), 142-162. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1207755>
- Roussel, M., Lhommée, E., Narme, P., Czernecki, V., Gall, D. L., Krystkowiak, P., Diouf, M., & Godefroy, O. (2017). Dysexecutive syndrome in Parkinson's disease: the GREFEX study. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *24*(5), 496-507. <https://doi.org/10.1080/13825585.2016.1226248>
- Rousset, O. G., Ma, Y., & Evans, A. C. (1998). Correction for partial volume effects in PET: principle and validation. *Journal of Nuclear Medicine*, *39*(5), 904-911.

- Ruberg, M., Ploska, A., Javoy-Agid, F., & Agid, Y. (1982). Muscarinic binding and choline acetyltransferase activity in Parkinsonian subjects with reference to dementia. *Brain Research*, *232*(1), 129-139. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90615-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90615-1)
- Sabbagh, M. N., Adler, C. H., Lahti, T. J., Connor, D. J., Vedders, L., Peterson, L. K., Caviness, J. N., Shill, H. A., Sue, L. I., Ziabreva, I., Perry, E., Ballard, C. G., Aarsland, D., Walker, D. G., & Beach, T. G. (2009). Parkinson disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *23*(3), 295-297. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31819c5ef4>
- Santangelo, G., Vitale, C., Picillo, M., Moccia, M., Cuoco, S., Longo, K., Pezzella, D., Grazia, A. di, Erro, R., Pellecchia, M. T., Amboni, M., Trojano, L., & Barone, P. (2015). Mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: a longitudinal prospective study. *Parkinsonism & Related Disorders*, *21*(10), 1219-1226. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.08.024>
- Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *18*(7), 435-450. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>
- Schmidt, M. (1996). *Rey auditory verbal learning test: a handbook*. Western Psychological Services.
- Schulz, J., Pagano, G., Fernández Bonfante, J. A., Wilson, H., & Politis, M. (2018). Nucleus basalis of Meynert degeneration precedes and predicts cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*, *141*(5), 1501-1516. <https://doi.org/10.1093/brain/awy072>
- Schulz-Schaeffer, W. J. (2010). The synaptic pathology of α -synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathologica*, *120*(2), 131-143. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0711-0>
- Sekino, Y., & Shirao, T. (2007). A role for signal propagation through the hippocampal CA2 field in memory formation. Dans N. Zhong, J. Liu, Y. Yao, J. Wu, S. Lu, & K. Li (Éds.), *Web intelligence meets brain informatics. WImBI 2006. Lecture notes in Computer Science* (vol. 4845, p. 254-266). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-540-77028-2_14
- Selden, N. R., Gitelman, D. R., Salamon-Murayama, N., Parrish, T. B., & Mesulam, M. M. (1998). Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain*, *121*(12), 2249-2257. <https://doi.org/10.1093/brain/121.12.2249>
- Shanks, H. R. C., Onuska, K. M., Barupal, D. K., Schmitz, T. W., for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, & the Alzheimer's Disease Metabolomics Consortium. (2022). Serum unsaturated phosphatidylcholines predict longitudinal basal forebrain degeneration in Alzheimer's disease. *Brain Communications*, *4*(6), fcac318. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac318>
- Shay, K. A., Duke, L. W., Conboy, T., Harrell, L. E., Callaway, R., & Folks, D. G. (1991). The clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in staging Alzheimer's dementia. *Topics in Geriatrics*, *4*(1), 18-25. <https://doi.org/10.1177/089198879100400104>

- Sheldon, S., McAndrews, M. P., & Moscovitch, M. (2011). Episodic memory processes mediated by the medial temporal lobes contribute to open-ended problem solving. *Neuropsychologia*, *49*(9), 2439-2447. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.04.021>
- Shimada, H., Hirano, S., Shinotoh, H., Aotsuka, A., Sato, K., Tanaka, N., Ota, T., Asahina, M., Fukushi, K., Kuwabara, S., Hattori, T., Suhara, T., & Irie, T. (2009). Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology*, *73*(4), 273-278. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ab2b58>
- Shin, S., Lee, J. E., Hong, J. Y., Sunwoo, M.-K., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2012). Neuroanatomical substrates of visual hallucinations in patients with non-demented Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *83*(12), 1155-1161. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303391>
- Siepel, F. J., Brønneck, K. S., Booij, J., Ravina, B. M., Lebedev, A. V., Pereira, J. B., Grüner, R., & Aarsland, D. (2014). Cognitive executive impairment and dopaminergic deficits in de novo Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *29*(14), 1802-1808. <https://doi.org/10.1002/mds.26051>
- Ska, B., Poissant, A., & Joanne, Y. (1990). Line orientation judgment in normal elderly and subjects with dementia of Alzheimer's type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *12*(5), 695-702. <https://doi.org/10.1080/01688639008401012>
- Slaughter, J. R., Slaughter, K. A., Nichols, D., Holmes, S. E., & Martens, M. P. (2001). Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *13*(2), 187-196. <https://doi.org/10.1176/jnp.13.2.187>
- Sofroniew, M. V., Howe, C. L., & Mobley, W. C. (2001). Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annual Review of Neuroscience*, *24*(1), 1217-1281. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.1217>
- Song, S., Stern, Y., & Gu, Y. (2022). Modifiable lifestyle factors and cognitive reserve: a systematic review of current evidence. *Ageing Research Reviews*, *74*, 101551. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101551>
- Soreq, H., & Seidman, S. (2001). Acetylcholinesterase – new roles for an old actor. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*(4), 294-302. <https://doi.org/10.1038/35067589>
- Soucy, J.-P., Rosa-Neto, P., Massarweh, G., Aliaga, A., Schirmacher, E., Bedard, M.-A., Sanchez-Legaspi, M., Gravel, P., & Reader, A. (2010). Imaging of cholinergic terminals in the non-human primate brain using 18F-FEOBV PET: development of a tool to assess cholinergic losses in Alzheimer's. *Alzheimers & Dementia*, *6*, S286-S286. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.05.942>

- Srivatsal, S., Cholerton, B., Leverenz, J. B., Wszolek, Z. K., Uitti, R. J., Dickson, D. W., Weintraub, D., Trojanowski, J. Q., Van Deerlin, V. M., Quinn, J. F., Chung, K. A., Peterson, A. L., Factor, S. A., Wood-Siverio, C., Goldman, J. G., Stebbins, G. T., Bernard, B., Ritz, B., Rausch, R., ... & Zabetian, C. P. (2015). Cognitive profile of LRRK2-related Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *30*(5), 728-733. <https://doi.org/10.1002/mds.26161>
- Stav, A. L., Johansen, K. K., Auning, E., Kalheim, L. F., Selnes, P., Bjørnerud, A., Hessen, E., Aarsland, D., & Fladby, T. (2016). Hippocampal subfield atrophy in relation to cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in early Parkinson's disease: a cross-sectional study. *Npj Parkinson's Disease*, *2*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/npjparkd.2015.30>
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., Ewers, M., Franzmeier, N., Kempermann, G., Kremen, W. S., Okonkwo, O., Scarmeas, N., Soldan, A., Udeh-Momoh, C., Valenzuela, M., Vemuri, P., Vuoksimaa, E., & the Reserve, Resilience and Protective Factors PIA Empirical Definitions and Conceptual Frameworks Workgroup. (2020). Whitepaper: defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & Dementia*, *16*(9), 1305-1311. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.219>
- Stern, Y., Barnes, C. A., Grady, C., Jones, R. N., & Raz, N. (2019). Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiology of Aging*, *83*, 124-129. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.022>
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary* (3^e éd.). Oxford University Press.
- Surmeier, D. J., Obeso, J. A., & Halliday, G. M. (2017). Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *18*(2), 101-113. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.178>
- Suzuki, T., Hide, I., Matsubara, A., Hama, C., Harada, K., Miyano, K., Andrä, M., Matsubayashi, H., Sakai, N., Kohsaka, S., Inoue, K., & Nakata, Y. (2006). Microglial alpha7 nicotinic acetylcholine receptors drive a phospholipase C/IP3 pathway and modulate the cell activation toward a neuroprotective role. *Journal of Neuroscience Research*, *83*(8), 1461-1470. <https://doi.org/10.1002/jnr.20850>
- Svenningsson, P., Westman, E., Ballard, C., & Aarsland, D. (2012). Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *The Lancet Neurology*, *11*(8), 697-707. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70152-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70152-7)
- Swadlow, H. A., & Gusev, A. G. (2001). The impact of « bursting » thalamic impulses at a neocortical synapse. *Nature Neuroscience*, *4*(4), 402-408. <https://doi.org/10.1038/86054>
- Szegő, É. M., Gerhardt, E., Outeiro, T. F., & Kermer, P. (2011). Dopamine-depletion and increased α -synuclein load induce degeneration of cortical cholinergic fibers in mice. *Journal of the Neurological Sciences*, *310*(1), 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.06.048>

- Szeto, J. Y. Y., Walton, C. C., Rizos, A., Martinez-Martin, P., Halliday, G. M., Naismith, S. L., Chaudhuri, K. R., & Lewis, S. J. G. (2020). Dementia in long-term Parkinson's disease patients: a multicentre retrospective study. *Npj Parkinson's Disease*, 6(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41531-019-0106-4>
- Tagliavini, F., Pilleri, G., Bouras, C., & Constantinidis, J. (1984). The basal nucleus of Meynert in idiopathic Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 70(1), 20-28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1984.tb00798.x>
- 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. *Frontiers in Neurology*, 8, Article 139. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00139>
- Tarsa, L., & Goda, Y. (2002). Synaptophysin regulates activity-dependent synapse formation in cultured hippocampal neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(2), 1012-1016. <https://doi.org/10.1073/pnas.022575999>
- Teipel, S. J., Flatz, W. H., Heinsen, H., Bokde, A. L. W., Schoenberg, S. O., Stöckel, S., Dietrich, O., Reiser, M. F., Möller, H.-J., & Hampel, H. (2005). Measurement of basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease using MRI. *Brain*, 128(11), 2626-2644. <https://doi.org/10.1093/brain/awh589>
- Terkelsen, M. H., Hvingelby, V. S., & Pavese, N. (2022). Molecular imaging of the GABAergic system in Parkinson's disease and atypical parkinsonisms. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 22(12), 867-879. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01245-z>
- Tiepolt, S., Meyer, P. M., Patt, M., Deuther-Conrad, W., Hesse, S., Barthel, H., & Sabri, O. (2022). PET imaging of cholinergic neurotransmission in neurodegenerative disorders. *Journal of Nuclear Medicine*, 63(S1), 33S-44S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263198>
- Tombaugh, T. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(2), 203-214. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(03\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00039-8)
- Tremblay, M.-P., Potvin, O., Callahan, B. L., Belleville, S., Gagnon, J.-F., Caza, N., Ferland, G., Hudon, C., & Macoir, J. (2015). Normative data for the Rey-Osterrieth and the Taylor complex figure tests in Quebec-French people. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30(1), 78-87. <https://doi.org/10.1093/arclin/acu069>
- Treves, A., & Rolls, E. T. (1992). Computational constraints suggest the need for two distinct input systems to the hippocampal CA3 network. *Hippocampus*, 2(2), 189-199. <https://doi.org/10.1002/hipo.450020209>
- Tung, H., Pan, S.-Y., Lan, T.-H., Lin, Y.-Y., & Peng, S.-J. (2022). Characterization of hippocampal-thalamic-cortical morphometric reorganization in temporal lobe epilepsy. *Frontiers in Neurology*, 12. Article 810186. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.810186>

- Valtorta, F., Pennuto, M., Bonanomi, D., & Benfenati, F. (2004). Synaptophysin: leading actor or walk-on role in synaptic vesicle exocytosis? *BioEssays*, *26*(4), 445-453. <https://doi.org/10.1002/bies.20012>
- van der Zee, S., Kanel, P., Gerritsen, M. J. J., Boertien, J. M., Slomp, A. C., Müller, M. L. T. M., Bohnen, N. I., Spikman, J. M., & van Laar, T. (2022). Altered cholinergic innervation in de novo Parkinson's disease with and without cognitive impairment. *Movement Disorders*, *37*(4), 713-723. <https://doi.org/10.1002/mds.28913>
- van der Zee, S., Müller, M. L. T. M., Kanel, P., Laar, T. van, & Bohnen, N. I. (2020). Cholinergic denervation patterns across cognitive domains in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *36*(3), 642-650. <https://doi.org/10.1002/mds.28360>
- Vercruyse, S., Devos, H., Munks, L., Spildooren, J., Vandenbossche, J., Vandenberghe, W., Nieuwboer, A., & Heremans, E. (2012). Explaining freezing of gait in Parkinson's disease: motor and cognitive determinants. *Movement Disorders*, *27*(13), 1644-1651. <https://doi.org/10.1002/mds.25183>
- Videaud, H., Torny, F., Prado-Jean, A., & Couratier, P. (2009). Use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) test battery in two cases of posterior cortical atrophy. *Neurocase*, *15*(1), 32-36. <https://doi.org/10.1080/13554790802570480>
- Villar-Conde, S., Astillero-Lopez, V., Gonzalez-Rodriguez, M., Villanueva-Anguita, P., Saiz-Sanchez, D., Martinez-Marcos, A., Flores-Cuadrado, A., & Ubeda-Bañon, I. (2021). The human hippocampus in Parkinson's disease: an integrative stereological and proteomic study. *Journal of Parkinson's Disease*, *11*(3), 1345-1365. <https://doi.org/10.3233/JPD-202465>
- Villeneuve, S., Rodrigues-Brazète, J., Joncas, S., Postuma, R. B., Latreille, V., & Gagnon, J.-F. (2011). Validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *31*(3), 210-217. <https://doi.org/10.1159/000326212>
- Volpicelli-Daley, L. A. (2017). Effects of α -synuclein on axonal transport. *Neurobiology of Disease*, *105*, 321-327. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.12.008>
- Volpicelli-Daley, L. A., Gamble, K. L., Schultheiss, C. E., Riddle, D. M., West, A. B., & Lee, V. M.-Y. (2014). Formation of α -synuclein Lewy neurite-like aggregates in axons impedes the transport of distinct endosomes. *Molecular Biology of the Cell*, *25*(25), 4010-4023. <https://doi.org/10.1091/mbc.E14-02-0741>
- Volpicelli-Daley, L. A., Kirik, D., Stoyka, L. E., Standaert, D. G., & Harms, A. S. (2016). How can rAAV- α -synuclein and the fibril α -synuclein models advance our understanding of Parkinson's disease? *Journal of Neurochemistry*, *139*(S1), 131-155. <https://doi.org/10.1111/jnc.13627>

- Vovk, U., Pernus, F., & Likar, B. (2007). A review of methods for correction of intensity inhomogeneity in MRI. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(3), 405-421. <https://doi.org/10.1109/TMI.2006.891486>
- Wang, Y., Liu, H., Zhang, B.-S., Soares, J. C., & Zhang, X. Y. (2016). Low BDNF is associated with cognitive impairments in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 29, 66-71. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.05.023>
- Wang, Y., Tang, B., Yan, X., Chen, Z., Xu, Q., Liu, Z., Li, K., Wang, K., & Guo, J. (2015). A neurophysiological profile in Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia in China. *Journal of Clinical Neuroscience*, 22(6), 981-985. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.11.030>
- Wang, Y., Zhan, M., Roebroek, A., De Weerd, P., Kashyap, S., & Roberts, M. J. (2022). Inconsistencies in atlas-based volumetric measures of the human nucleus basalis of Meynert: a need for high-resolution alternatives. *NeuroImage*, 259, 119421. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119421>
- Wang, Y.-X., Zhao, J., Li, D.-K., Peng, F., Wang, Y., Yang, K., Liu, Z.-Y., Liu, F.-T., Wu, J.-J., & Wang, J. (2017). Associations between cognitive impairment and motor dysfunction in Parkinson's disease. *Brain and Behavior*, 7(6), e00719. <https://doi.org/10.1002/brb3.719>
- Warrington, E. K., & James, M. (1991). *Visual Object and Space Perception Battery: VOSP: manual*. Harcourt Assessmentcop.
- Wechsler, D. (2005). *Échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes™ Version pour francophones du Canada WAIS III. Manuel technique et d'interprétation (3^e éd.)*. The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (2010). *L'échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes—Quatrième édition: édition de recherche—Version pour francophones du Canada (4^e éd.)*. Pearson.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler adult intelligence scale-third edition*. The Psychological Corporation, NCS Pearson.
- Weintraub, D., Oehlberg, K. A., Katz, I. R., & Stern, M. B. (2006). Test characteristics of the 15-item Geriatric Depression Scale and Hamilton Depression Rating Scale in Parkinson disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(2), 169-175. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000192488.66049.4b>
- Werheid, K., Hoppe, C., Thöne, A., Müller, U., & Müngersdorf, M. (2002). The Adaptive Digit Ordering Test clinical application, reliability, and validity of a verbal working memory test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17(6), 547-565. <https://doi.org/10.1093/arclin/17.6.547>

- Williams, J. R., Hirsch, E. S., Anderson, K., Bush, A. L., Goldstein, S. R., Grill, S., Lehmann, S., Little, J. T., Margolis, R. L., Palanci, J., Pontone, G., Weiss, H., Rabins, P., & Marsh, L. (2012). A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease: which scale to use? *Neurology*, *78*(13), 998-1006. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824d587f>
- Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., Brayne, C., Kolachana, B. S., Weinberger, D. R., Sawcer, S. J., & Barker, R. A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, *132*(11), 2958-2969. <https://doi.org/10.1093/brain/awp245>
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, *130*(7), 1787-1798. <https://doi.org/10.1093/brain/awm111>
- Winer, J. R., Maass, A., Pressman, P., Stiver, J., Schonhaut, D. R., Baker, S. L., Kramer, J., Rabinovici, G. D., & Jagust, W. J. (2018). Associations between tau, β -amyloid, and cognition in Parkinson disease. *JAMA Neurology*, *75*(2), 227-235. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3713>
- Winn, P. (2006). How best to consider the structure and function of the pedunculopontine tegmental nucleus: evidence from animal studies. *Journal of the Neurological Sciences*, *248*(1-2), 234-250. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.036>
- Winterburn, J. L., Pruessner, J. C., Chavez, S., Schira, M. M., Lobaugh, N. J., Voineskos, A. N., & Chakravarty, M. M. (2013). A novel in vivo atlas of human hippocampal subfields using high-resolution 3T magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, *74*, 254-265. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.003>
- Wong, Y. C., Luk, K., Purtell, K., Burke Nanni, S., Stoessl, A. J., Trudeau, L.-E., Yue, Z., Krainc, D., Oertel, W., Obeso, J. A., & Volpicelli-Daley, L. A. (2019). Neuronal vulnerability in Parkinson disease: should the focus be on axons and synaptic terminals? *Movement Disorders*, *34*(10), 1406-1422. <https://doi.org/10.1002/mds.27823>
- Woods, S. P., & Tröster, A. I. (2003). Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *9*(1), 17-24. <https://doi.org/10.1017/S1355617703910022>
- Wu, H., Williams, J., & Nathans, J. (2014). Complete morphologies of basal forebrain cholinergic neurons in the mouse. *eLife*, *3*, e02444. <https://doi.org/10.7554/eLife.02444>
- Wu, Q., Takano, H., Riddle, D. M., Trojanowski, J. Q., Coulter, D. A., & Lee, V. M.-Y. (2019). α -Synuclein (α Syn) preformed fibrils induce endogenous α Syn aggregation, compromise synaptic activity and enhance synapse loss in cultured excitatory hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience*, *39*(26), 5080-5094. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0060-19.2019>

- Xia, Y., Eeles, E., Fripp, J., Pinsker, D., Thomas, P., Latter, M., Doré, V., Fazlollahi, A., Bourgeat, P., Villemagne, V. L., Coulson, E. J., & Rose, S. (2022). Reduced cortical cholinergic innervation measured using [18F]-FEOBV PET imaging correlates with cognitive decline in mild cognitive impairment. *NeuroImage: Clinical*, *34*, 102992. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.102992>
- Xu, R., Hu, X., Jiang, X., Zhang, Y., Wang, J., & Zeng, X. (2020). Longitudinal volume changes of hippocampal subfields and cognitive decline in Parkinson's disease. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, *10*(1), 220-232. <https://doi.org/10.21037/qims.2019.10.17>
- Yarnall, A. J., Breen, D. P., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Coleman, S. Y., Firbank, M. J., Nombela, C., Winder-Rhodes, S., Evans, J. R., Rowe, J. B., Mollenhauer, B., Kruse, N., Hudson, G., Chinnery, P. F., O'Brien, J. T., Robbins, T. W., Wesnes, K., Brooks, D. J., Barker, R. A., ... & Burn, D. J. (2014). Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD Study. *Neurology*, *82*(4), 308-316. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000066>
- Yassa, M. A., & Stark, C. E. L. (2011). Pattern separation in the hippocampus. *Trends in Neurosciences*, *34*(10), 515-525. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.006>
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, *17*(1), 37-49. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)
- Yoshizawa, H., Gazes, Y., Stern, Y., Miyata, Y., & Uchiyama, S. (2014). Characterizing the normative profile of 18F-FDG PET brain imaging: sex difference, aging effect, and cognitive reserve. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *221*(1), 78-85. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2013.10.009>
- Zaborszky, L., Hoemke, L., Mohlberg, H., Schleicher, A., Amunts, K., & Zilles, K. (2008). Stereotaxic probabilistic maps of the magnocellular cell groups in human basal forebrain. *NeuroImage*, *42*(3), 1127-1141. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.055>
- Zarow, C., Lyness, S. A., Mortimer, J. A., & Chui, H. C. (2003). Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Archives of Neurology*, *60*(3), 337-341. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.3.337>
- Zatorre, R. J., Fields, R. D., & Johansen-Berg, H. (2012). Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nature neuroscience*, *15*(4), 528-536. <https://doi.org/10.1038/nn.3045>
- Zeithamova, D., Dominick, A. L., & Preston, A. R. (2012). Hippocampal and ventral medial prefrontal activation during retrieval-mediated learning supports novel inference. *Neuron*, *75*(1), 168-179. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.05.010>

Zgaljardic, D. J., Foldi, N. S., & Borod, J. C. (2004). Cognitive and behavioral dysfunction in Parkinson's disease: neurochemical and clinicopathological contributions. *Journal of Neural Transmission*, *111*(10-11), 1287-1301. <https://doi.org/10.1007/s00702-004-0178-z>

Zhang, Q., Aldridge, G. M., Narayanan, N. S., Anderson, S. W., & Uc, E. Y. (2020). Approach to cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*, *17*(4), 1495-1510. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00963-x>

Zhao, J., Li, Y., Li, Y., Xu, S., Tao, T., Hua, Y., Zhang, J., & Fan, Y. (2021). Activation of $\alpha 7$ -nAChRs promotes the clearance of α -synuclein and protects against apoptotic cell death induced by exogenous α -synuclein fibrils. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *9*. Article 637319. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.637319>