

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

NEUROIMAGERIE ANATOMIQUE DU TROUBLE NEUROCOGNITIF LÉGER DANS LE TROUBLE
COMPORTEMENTAL EN SOMMEIL PARADOXAL

THÈSE

PRÉSENTÉE

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR

DAVID RÉMILLARD-PELCHAT

DÉCEMBRE 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

Cette thèse de doctorat est le fruit de plusieurs années de travail, rendues possibles grâce au travail et au soutien de nombreuses personnes. Je tiens donc à utiliser cet espace afin de leur exprimer ma gratitude.

J'aimerais en premier lieu remercier mon directeur de thèse Jean-François Gagnon. Merci pour ta confiance, ta bienveillance, tes enseignements, ta patience. Ton dévouement et ta passion envers la recherche m'ont inspiré à donner le meilleur de moi-même au cours des dernières années. Tu as su favoriser mon développement professionnel en m'offrant de précieuses opportunités, tant en recherche qu'en clinique. Ce fut un privilège d'évoluer au sein de ton laboratoire.

Je souhaite ensuite exprimer ma gratitude pour mes collègues de laboratoire, qui ont partagé mon quotidien durant les dernières années. Je garderai d'excellents souvenirs des congrès scientifiques, des chalets de rédaction, des séances de course et des 5 à 7 en votre compagnie. Merci à Jessie, Pierre-Alexandre, Marie, Marina, Martine, Émile, Jimmy et Loubna, ainsi qu'à mes collègues de stage Avril, Benjamin et Rebekah. Vous avez rendu ce parcours fort agréable et fourni un soutien essentiel face aux défis rencontrés.

Des remerciements vont également à mes superviseuses de stage, qui m'ont guidé lors de mes premiers pas dans l'univers de la neuropsychologie clinique : Marie-Julie Potvin, Maude Laguë-Beauvais et Karen Debas. Vos enseignements m'ont permis, je l'espère, de devenir une meilleure personne, et de faire des liens essentiels entre la recherche et la pratique clinique. Je vous considère réellement comme des modèles à suivre dans la profession.

Je suis également redevable aux Fonds de recherche du Québec en Santé et à Parkinson Canada pour le soutien financier, qui m'a permis de me consacrer plus entièrement à la recherche.

Sur une note plus personnelle, je tiens à exprimer ma reconnaissance à ma famille et mes amis. Merci à mes parents pour le soutien indéfectible, les encouragements, et pour m'avoir transmis de nombreuses valeurs compatibles avec la réussite académique. Merci également à ma conjointe Gaëlle, à mon frère Joël, ainsi qu'à mes précieux amis : vous avez tous contribué, de près ou de loin.

Enfin, merci aux patients. Votre résilience face à l'adversité et votre souci de donner au suivant sont réellement inspirants. Ce fut un honneur de travailler avec vous au nom de la science et dans l'espoir d'un avenir meilleur.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ii
LISTE DES FIGURES.....	vii
LISTE DES TABLEAUX	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES.....	ix
RÉSUMÉ	x
ABSTRACT	xii
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 CONTEXTE THÉORIQUE.....	3
1.1 Sommeil	3
1.1.1 Sommeil paradoxal	3
1.1.2 Mécanismes neurophysiologiques de l'atonie musculaire en SP	3
1.2 Trouble comportemental en sommeil paradoxal	4
1.2.1 Symptômes, diagnostic, prévalence	4
1.2.2 TCSPi et maladies neurodégénératives	6
1.2.3 Neuropathologie des synucléinopathies	8
1.2.4 Marqueurs de neurodégénérescence dans le TCSPi	11
1.2.5 TCSPi avec TNC léger.....	14
1.3 Neuroimagerie	15
1.3.1 Imagerie par résonance magnétique.....	15
1.3.2 Métriques de connectivité cérébrale dans le TCSPi	17
1.3.3 TCSPi avec un TNC léger vs TCSPi sans TNC léger	19
1.3.4 Méthodes de neuroimagerie par covariance structurelle.....	21
1.4 Objectifs et hypothèses de recherche	25
1.4.1 Étude 1	26
1.4.2 Étude 2	26
CHAPITRE 2 ARTICLE 1. COMPREHENSIVE ANALYSIS OF BRAIN VOLUME IN REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT	27
2.1 RÉSUMÉ.....	28
2.2 ABSTRACT.....	30
2.3 INTRODUCTION	32
2.4 MATERIALS AND METHODS	34
2.4.1 Participants	34

2.4.2	PSG and neurological examination	34
2.4.3	Neuropsychological assessment	35
2.4.4	Magnetic Resonance Imaging (MRI) acquisition.....	35
2.4.5	Morphometric analyses	35
2.4.6	Statistical analysis	37
2.5	RESULTS.....	39
2.5.1	Demographic and clinical data.....	39
2.5.2	MRI.....	39
2.5.3	Regression analyses	40
2.6	DISCUSSION.....	42
2.7	REFERENCES	47
2.8	TABLES.....	53
2.9	FIGURES.....	57
2.10	FIGURE CAPTIONS	59
2.10.1	Figure 1. Results of Morphometric Analyses	59
2.10.2	Figure 2. Results of Regression analyses.	61
CHAPITRE 3 ARTICLE 2. GRAY MATTER STRUCTURAL COVARIANCE NETWORKS IN ISOLATED REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT		62
3.1	RÉSUMÉ.....	63
3.2	ABSTRACT.....	65
3.3	INTRODUCTION	66
3.4	MATERIALS AND METHODS	68
3.4.1	Participants	68
3.4.2	PSG.....	68
3.4.3	Neurological examination.....	69
3.4.4	Neuropsychological assessment.....	69
3.4.5	MRI acquisition	69
3.4.6	MRI processing.....	70
3.4.7	Statistical analysis	70
3.4.8	Structural covariance networks	70
3.5	RESULTS.....	72
3.5.1	Demographic and clinical variables	72
3.5.2	Anatomical MRI.....	72
3.5.3	Structural association analyses.....	72
3.5.4	Structural covariance networks	73
3.6	DISCUSSION.....	76
3.7	REFERENCES	83
3.8	TABLES.....	91
3.9	FIGURES.....	95

3.10 FIGURE LEGENDS.....	101
3.10.1 Figure 1. Significant structural association contrasts and corresponding SCNs.....	101
3.10.2 Figure 2. SCNs for other seeds.....	102
3.10.3 Supplementary material – Figure 1.....	103
CHAPITRE 4 DISCUSSION GÉNÉRALE	104
4.1 Les bases neuroanatomiques des troubles cognitifs dans le TCSPi.....	105
4.1.1 Substrats neuroanatomiques du TNC léger dans le TCSPi.....	105
4.1.2 Corrélats neuroanatomiques des fonctions cognitives dans le TCSPi.....	115
4.2 TCSPi et synucléinopathies	118
4.2.2 Bases anatomiques des troubles cognitifs dans le TCSPi et la DCL	122
4.2.3 Bases anatomiques des troubles cognitifs dans le TCSPi et la MP	124
4.3 Considérations cliniques	125
4.4 Limites et avenues de recherche futures.....	126
CONCLUSION	128
RÉFÉRENCES	129

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1 Results of morphometric analyses	57
Figure 2.2 Results of regression analyses.....	58
Figure 3.1 Structural association contrasts and corresponding SCNs.....	95
Figure 3.2 SCNs for remaining seed regions.....	97
Figure 3.3 Supplementary material.....	99

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 Demographic and clinical characteristics of patients	53
Tableau 2.2 Results of DBM and VBM analyses	54
Tableau 2.3 Results of ROI volume analyses	56
Tableau 3.1 Coordinates of seed regions used for SCN analyses.....	91
Tableau 3.2 Sociodemographic and clinical characteristics of participants.....	92
Tableau 3.3 Structural association results for group contrasts.....	93
Tableau 3.4 Supplementary material	94

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

En français :

AMS	Atrophie multisystématisée
CC	Corps calleux
DBM	Morphométrie basée sur les vecteurs jacobiens
DCL	Démence à corps de Lewy
D-MP	Démence parkinsonienne
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MP	Maladie de Parkinson
NTSLD	Noyau tegmental sous-latérodorsal
PSG	Polysomnographie
RDI	Région d'intérêt
SL	Sommeil lent
SP	Sommeil paradoxal
TCSP	Trouble comportemental en sommeil paradoxal
TCSPi	Trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique
TEP	Tomographie par émission de positons
TNC	Trouble neurocognitif
VBM	Morphométrie voxel à voxel

En anglais :

CC	Corpus callosum
DAN	Dorsal attention network
DBM	Deformation-based morphometry
DLB	Dementia with Lewy bodies
DMN	Default-mode network
FPN	Frontoparietal network
iRBD	idiopathic REM sleep behavior disorder
MRI	Magnetic resonance imaging
PD	Parkinson's disease
RBD	REM sleep behavior disorder
SMN	Somatomotor network
USSLB	Unified Staging System for Lewy Body Disorders
VAN	Ventral attention network
VBM	Voxel-based morphometry
VIS	Visual network

RÉSUMÉ

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP) est une parasomnie caractérisée par une perte partielle ou totale de l'atonie musculaire durant le sommeil paradoxal, accompagnée de comportements moteurs anormaux et indésirables. Le TCSP idiopathique ou isolé (TCSPi) est un facteur de risque majeur pour le développement d'une synucléinopathie, telle que la maladie de Parkinson (MP) ou la démence à corps de Lewy (DCL). Le TCSPi est aujourd'hui considéré comme une synucléinopathie prodromique. Environ le tiers des patients avec un TCSPi sont atteints d'un trouble neurocognitif (TNC) léger, un état intermédiaire entre le fonctionnement cognitif normal et le TNC majeur (démence). La coexistence du TCSPi et du TNC léger est associée à un risque accru de développer une DCL, ou une MP avec TNC. Bien que les anomalies neuroanatomiques associées au TCSPi soient de mieux en mieux caractérisées, les bases biologiques du TNC léger dans le TCSPi demeurent peu étudiées.

L'objectif général de cette thèse est de mieux caractériser les bases neuroanatomiques associées au TNC léger dans le TCSPi et de préciser les liens entre la morphologie du cerveau et la performance cognitive. À cette fin, 52 patients avec un diagnostic de TCSPi confirmé par polysomnographie et 41 participants sains ont été recrutés à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Parmi les patients avec un TCSPi, 17 ont reçu un diagnostic clinique de TNC léger. Tous les participants ont consenti à subir un enregistrement polysomnographique nocturne, un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM), ainsi qu'une évaluation neurologique et neuropsychologique exhaustive. Les images anatomiques T1 ont ensuite fait l'objet de différentes analyses volumétriques dans les deux études composant cette thèse.

L'objectif de l'étude 1 était de mieux documenter les bases neuroanatomiques associées au TNC léger dans le TCSPi en utilisant différentes mesures volumétriques à travers l'encéphale. La morphométrie voxel à voxel (VBM) et la morphométrie déformation (*deformation-based morphometry*, ou DBM) ont été utilisées afin de comparer le volume cérébral entre 17 patients avec un TCSPi et un TNC léger, 35 patients sans TNC et 41 participants sains appariés pour l'âge, le sexe et le niveau d'éducation. Ensuite, des corrélations ont été effectuées dans le but d'investiguer le lien entre les variables morphométriques et la performance cognitive dans 3 grands domaines, soit 1) l'attention et les fonctions exécutives; 2) la mémoire épisodique et l'apprentissage; et 3) les habiletés visuospatiales. Les résultats des analyses indiquent que les patients avec un TCSPi et un TNC présentent des patrons d'atrophie plus sévères et étendus dans le cerveau par rapport aux patients sans TNC et aux contrôles. L'atrophie de certaines régions corticales et sous-corticales est associée à une plus faible performance aux tâches mesurant l'attention et les fonctions exécutives, les habiletés visuospatiales, et à la présence de symptômes moteurs plus sévères.

L'objectif de la deuxième étude était d'explorer les changements neuroanatomiques associés au TNC léger au niveau des réseaux de covariance de la matière grise. Pour ce faire, nous avons utilisé une approche basée sur les régions d'intérêt afin de générer les réseaux de covariance à partir de régions anatomiques connues pour leur rôle dans les principaux réseaux de connectivité fonctionnelle au repos. Plus précisément, les régions sélectionnées faisaient partie du réseau « mode par défaut », fronto-pariétal, visuel, attentionnel (dorsal et ventral), ou sensoriel-moteur. Ensuite, nous avons comparé l'association structurelle entre ces régions d'intérêt et les autres régions cérébrales entre les trois groupes. Les résultats de ces analyses ont montré des anomalies dans les régions comprises dans le réseau du mode par défaut, fronto-pariétal et visuel.

En somme, les études réalisées dans le cadre de cette thèse révèlent plusieurs anomalies neuroanatomiques chez les patients avec un TCSPi et un TNC léger par rapport aux patients sans TNC et aux participants contrôles. Plus spécifiquement, les patients avec un TNC présentent un volume réduit au sein de plusieurs régions corticales et sous-corticales. Le volume cérébral de plusieurs régions corrèle positivement avec la performance cognitive. De plus, une réorganisation des réseaux de covariance est observée spécifiquement chez les patients avec un TNC, impliquant surtout les régions cérébrales postérieures. Ces anomalies morphologiques sont similaires à celles retrouvées dans les synucléinopathies et pourraient sous-tendre les déficits cognitifs chez les patients avec un TCSPi. Par contraste, les patients sans TNC ne se distinguaient des participants contrôles sur aucune métrique IRM, soulignant la spécificité des atteintes cérébrales chez les patients avec un TNC.

Mots clés : Trouble comportemental en sommeil paradoxal, trouble neurocognitif léger, IRM (imagerie par résonance magnétique), neuroimagerie, réseaux de covariance structurelle, maladie de Parkinson, démence à corps de Lewy, synucléinopathies.

ABSTRACT

REM sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia characterized by REM sleep without atonia accompanied by abnormal and undesirable motor behaviors. Idiopathic RBD (iRBD) represents a major risk factor for neuronal synucleinopathies such as Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB) and is nowadays considered a prodromal synucleinopathy. Approximately one-third of iRBD patients have mild cognitive impairment (MCI), an intermediary state between normal cognition and dementia. MCI in iRBD represents an additional risk factor of developing DLB, or PD with cognitive impairment. Although the neuroanatomical alterations associated with iRBD have become increasingly studied in recent years, the specific alterations associated with MCI in iRBD remain poorly documented.

The general aim of the present thesis is to thoroughly characterize the neuroanatomical bases of MCI in iRBD and to explore the links between brain morphology and cognitive ability. To this end, 52 patients with polysomnography-confirmed iRBD and 41 healthy controls were recruited at the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. Of the 52 patients with iRBD, 17 met diagnostic criteria for MCI. All participants underwent nocturnal polysomnography recording, MRI, neuropsychological and neurological assessment. T1 anatomical images were analyzed using voxel-based (VBM) and deformation-based morphometry (DBM).

The objective of the first study included in this thesis was to precisely characterize the neuroanatomical changes associated with MCI in iRBD using measures of regional volume across the brain. VBM and DBM were used to compare brain volume between iRBD patients with and without MCI and controls subjects. Correlations were then performed to investigate the relationship between these morphological metrics and cognitive performance in 3 major domains: 1) attention and executive functions; 2) episodic memory and learning; and 3) visuospatial functions. Results show that iRBD patients with MCI exhibit more severe and extensive patterns of atrophy in the brain compared to cognitively healthy patients and controls. Regional atrophy of both cortical and subcortical regions is associated with poorer performance on tasks of attention and executive functions, visuospatial skills and motor symptom severity.

The objective of the second study was to explore potential alterations of gray matter structural covariance networks related to the presence of MCI in iRBD. Using a seed-based approach, we generated structural covariance networks from regions anchoring the default-mode, fronto-parietal, visual, attentional (dorsal and ventral components) and somatomotor networks. Next, we compared the structural association between these regions of interest and gray matter volume between the three groups. The results show alterations of structural association in regions involved in the default-mode, fronto-parietal and visual network.

Together, these results reveal several morphological abnormalities in the brain of iRBD patients with MCI compared to cognitively healthy patients and control subjects. Using VBM, DBM and gray matter covariance networks, we showed that patients with MCI exhibit widespread atrophy in cortical and subcortical regions. Brain atrophy correlated with measures of cognitive function. In addition, patients with MCI were characterized by a reorganization of structural covariance networks, especially involving posterior brain regions. The morphological abnormalities shown in these studies are broadly similar to those found in overt synucleinopathies and seem to underlie cognitive deficits in iRBD. In contrast, the brain morphology of patients without MCI did not differ than that of controls participants, highlighting the importance of cerebral atrophy in cognitive decline in iRBD.

Keywords : REM sleep behavior disorder, mild cognitive impairment, MRI (magnetic resonance imaging), neuroimaging, structural covariance networks, Parkinson's disease, Lewy body dementia, Synucleinopathy.

INTRODUCTION

Le vieillissement de la population transforme progressivement le portrait générationnel à l'échelle mondiale. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la proportion de personnes âgées de plus de 60 ans passera de 12 % en 2015 à 22 % en 2050 (World Health Organisation, 2022). Or, l'avancement en âge représente un important facteur de risque pour le développement de plusieurs problèmes de santé, notamment les maladies neurodégénératives. D'ici 2050, le nombre de personnes vivant avec un trouble neurocognitif majeur triplera, excédant les 150 millions sur le globe. Les maladies neurodégénératives se caractérisent par un déclin progressif de l'autonomie de la personne atteinte, lequel nécessite une prise en charge de longue haleine. Les institutions de santé à travers le monde devront donc composer avec une augmentation sans précédent des besoins en matière de soins à domicile et d'hébergement de longue durée. Il est donc nécessaire de se préparer dès maintenant à ces défis en adaptant nos infrastructures sanitaires et en investissant dans la recherche portant sur ces maladies.

Lorsqu'un trouble neurocognitif majeur secondaire à une affection neurodégénérative est diagnostiqué, les processus pathologiques sous-tendant la maladie s'opèrent souvent depuis plusieurs années, voire des décennies, ce qui limite le potentiel thérapeutique des traitements administrés. Actuellement, la prise en charge des patients atteints de maladies neurodégénératives consiste essentiellement à en atténuer temporairement les symptômes. Afin d'offrir des soins plus efficaces, il est nécessaire de mieux comprendre les processus pathophysiologiques précoces des maladies neurodégénératives, dans le but d'intervenir avant leur enracinement dans l'organisme. Notamment, les thérapies de neuroprotectrices pourront éventuellement cibler certains de ces processus en développement afin de ralentir ou de renverser le cours de la maladie.

Parmi les maladies neurodégénératives les plus fréquentes figurent les synucléinopathies, regroupant la maladie de Parkinson, la maladie à corps de Lewy et l'atrophie multisystématisée. Les synucléinopathies sont caractérisées par une constellation de symptômes invalidants, dont les troubles cognitifs, psychiatriques et moteurs, les dysfonctions autonomiques et les troubles du sommeil. Les synucléinopathies sont fréquemment précédées d'une parasomnie nommée « trouble comportemental en sommeil paradoxal ». Comme nous le verrons dans cette thèse, la majorité des patients atteints de cette affection finiront par développer une synucléinopathie en l'espace d'une décennie. Les patients atteints du trouble comportemental en sommeil paradoxal développent souvent des troubles cognitifs

similaires à ceux identifiés dans les synucléinopathies, ce qui représente un risque additionnel de développer un trouble neurocognitif majeur. Ce trouble du sommeil représente donc une occasion précieuse d'étudier les mécanismes pathologiques associés au développement de la démence dans les synucléinopathies, plusieurs années avant le diagnostic. Dans cette thèse, nous exploiterons la neuroimagerie par résonance magnétique afin de tenter de mieux caractériser les bases biologiques associées au trouble neurocognitif léger dans le trouble comportemental en sommeil paradoxal, dans l'espoir ultime de pouvoir mieux soigner ces patients en voie de développer une synucléinopathie. Le premier chapitre exposera l'état actuel des connaissances sur le trouble comportemental en sommeil paradoxal, ses mécanismes physiopathologiques ainsi que ses caractéristiques en neuroimagerie. Les deux chapitres suivants détailleront deux nouvelles études de neuroimagerie réalisées auprès de cette population. Enfin, le quatrième chapitre proposera une interprétation de ces études à la lumière des connaissances existantes, tout en précisant leurs limites et en explorant les perspectives de recherche futures.

CHAPITRE 1

CONTEXTE THÉORIQUE

1.1 Sommeil

1.1.1 Sommeil paradoxal

Le sommeil est un état comportemental et physiologique réversible caractérisé par une réduction des interactions avec l'environnement (Siegel, 2009). Il se divise en stades distincts qui se succèdent et alternent de manière cyclique au cours de la nuit. Les stades du sommeil se regroupent en deux grandes catégories, soit le sommeil lent (SL) et le sommeil paradoxal (SP). L'architecture normale du sommeil se caractérise par une prédominance des stades de SL en début de nuit, suivie d'une augmentation progressive de la durée et de la fréquence des cycles de SP, dont la prévalence domine en fin de nuit (Peigneux et al., 2012). D'un point de vue neurophysiologique, le SL est caractérisé par un ralentissement et une synchronisation croissante de l'activité neuronale (Peigneux et al., 2012). Comme le SL favorise l'activation du système nerveux parasympathique, l'activité autonome ralentit, se traduisant par une diminution du rythme cardiaque et respiratoire, de la pression artérielle et du tonus musculaire (Cajochen et al., 1994; Dijk & Lazar, 2012). Le SP se caractérise quant à lui par des oscillations cérébrales rapides et de basse amplitude, accompagnées de mouvements oculaires rapides, d'une paralysie musculaire complète et d'une activité onirique intense (Peever & Fuller, 2016). En SP, le rythme cardiaque et respiratoire accélère et reflète une contribution sympathique plus élevée (Bonnet & Arand, 1997; Jurysta et al., 2003). Le SP doit son nom au paradoxe découlant de l'activation nerveuse centrale en contexte de l'inhibition musculaire.

1.1.2 Mécanismes neurophysiologiques de l'atonie musculaire en SP

En SP, l'activité des muscles squelettiques majeurs est complètement inhibée, à l'exception de celle des muscles oculaires, respiratoires, et de l'oreille interne (McKenna & Peever, 2019). En conséquence, le corps se retrouve dans un état plégique transitoire.

Plusieurs travaux de recherche se sont intéressés aux structures cérébrales responsables de générer l'atonie musculaire en SP. Grâce à ceux-ci, nous savons que ces structures se situent principalement dans le tronc cérébral. En 1962, Michel Jouvet découvre que des lésions du tegmentum pontique dorsal chez le chat induisent une perte de l'atonie musculaire ainsi que des comportements anormaux en SP (Jouvet,

1962). Plus récemment, l'étude des lésions et de la manipulation génétique chez le rat montrent que la perte de neurones glutamatergiques au sein du noyau tegmental sous-latéro-dorsal (NTSLD), une région comprise dans le tegmentum pontique dorsal (Peever et al., 2014), perturbe l'atonie musculaire en SP (Krenzer et al., 2011; Lu et al., 2006). Le NTSLD, parfois appelé subcoeruleus chez l'humain, est maintenant considéré comme le foyer de l'atonie musculaire en SP (Peever et al., 2014). Les neurones composant le NTSLD sont principalement glutamatergiques (Clément et al., 2011). Ils projettent massivement vers le bulbe ventromédian (Boissard et al., 2002; Lai & Siegel, 1988), où ils exercent une influence excitatrice sur les neurones GABAergiques et glycinergiques des noyaux réticulaires gigantocellulaires ventraux et alpha (Peever et al., 2014). Ces groupes de neurones inhibiteurs projettent à leur tour vers la corne ventrale de la moëlle épinière, où se trouvent les motoneurones spinaux relayant les commandes motrices aux muscles squelettiques (Brooks & Peever, 2008, 2012; Chase & Morales, 1990; Krenzer et al., 2011; Morales et al., 2006). D'autres efférences du NTSLD projettent vers les interneurons de la lamina VII de la moëlle épinière, qui exercent également une influence inhibitrice sur les motoneurones spinaux (Boissard et al., 2003; Boissard et al., 2002; Krenzer et al., 2011; Lu et al., 2006). Ainsi, l'action hyperpolarisante exercée par les neurones prémoteurs du bulbe ventromédian et les interneurons spinaux inhibe toniquement l'activité des motoneurones spinaux, générant l'atonie musculaire en SP (Morales et al., 1981; Nakamura et al., 1978).

1.2 Trouble comportemental en sommeil paradoxal

1.2.1 Symptômes, diagnostic, prévalence

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP) est une pathologie du sommeil caractérisée par la détérioration de l'atonie musculaire durant le SP et l'apparition d'activité motrice indésirable (Boeve, 2010; American Academy of Sleep Medicine, 2023). Le TCSP a été formellement identifié en 1986 par Dr Carlos Schenck et son équipe (Schenck et al., 1986) et fait partie des parasomnies répertoriées dans la Classification Internationale des Troubles du Sommeil (American Academy of Sleep Medicine, 2023).

La présentation des comportements moteurs nocturnes associés au TCSP est hautement hétérogène. Les comportements varient en durée, en complexité et en sévérité. La durée de l'activité motrice s'échelonne de quelques secondes à quelques minutes. Les mouvements effectués vont de simples secousses, à des mouvements élaborés évoquant des comportements spécifiques et intentionnels (Fernández-Arcos et al., 2016). Par exemple, l'individu vivant avec le TCSP peut, durant les phases de SP, vocaliser, siffler, applaudir, danser, mordre et frapper, entre autres (Fernández-Arcos et al., 2016; Iranzo et al., 2016; Olson et al.,

2000). Une correspondance est observée entre les comportements moteurs en SP et le contenu onirique, montrant que ces dormeurs agissent en temps réel le contenu de leurs rêves. Ceci est d'autant plus problématique que le contenu onirique des individus avec un TCSP peut être très vivide et présenter un caractère violent (Boeve, 2010; Iranzo et al., 2016). Le plus souvent, la personne se retrouve dans un rêve où elle doit se défendre ou protéger un proche d'une menace imminente. Ainsi, les hématomes, les lacérations, les dislocations et les fractures sont fréquents pour l'individu et le partenaire de lit (Pérez-Carbonell & Iranzo, 2019). L'instauration de mesures de sécurité s'avère souvent recommandée dans la prise en charge du TCSP. Par exemple, des barrières de sécurité ou des matelas peuvent être installés près du dormeur pour prévenir les blessures. Soucieux de leur sécurité, certains patients choisissent même d'attacher leurs mains au lit ou de dormir avec des gants (Boeve, 2010).

Selon la Classification Internationale des Troubles du Sommeil, le diagnostic du TCSP nécessite une évaluation polysomnographique (PSG) en laboratoire de sommeil (American Academy of Sleep Medicine, 2023). Plus précisément, le diagnostic repose sur les critères suivants : A) des épisodes répétés de vocalisation et/ou de comportements moteurs durant le sommeil; B) les comportements moteurs sont objectivés par un enregistrement PSG et surviennent en SP (ou l'histoire clinique permet d'en présumer); C) la PSG objective une perte de l'atonie musculaire en SP (activité musculaire tonique ou phasique excessive); et D) les perturbations ne sont pas mieux expliquées par un autre trouble du sommeil, un trouble mental, ou l'usage d'une médication ou d'une autre substance (American Academy of Sleep Medicine, 2023).

Le TCSP survient habituellement après l'âge de 50 ans et touche environ 1% de la population âgée de plus de 60 ans (Stefani et al., 2019). Au-delà de 50 ans, le TCSP affecte une quantité disproportionnée d'hommes (Boeve et al., 2013; Boeve, Silber, et al., 2007; Teman et al., 2009). En revanche, certains chercheurs suggèrent que cet écart pourrait s'expliquer par le contenu onirique plus souvent agressif chez les hommes. Les comportements moteurs seraient donc plus problématiques, menant les patients ou partenaires de lit à consulter plus fréquemment (Dauvilliers et al., 2018). Les causes exactes du TCSP ne sont pas bien définies. Dans certains cas, une lésion du tronc cérébral au niveau du NTSLD ou du bulbe ventromédian, causée par une tumeur ou un AVC explique la sémiologie du TCSP. Le sevrage d'alcool ou la consommation de certaines substances peuvent également entraîner un SP tonique avec comportements anormaux, ce qui est à considérer lors du diagnostic différentiel (Manni et al., 2011). Toutefois, dans la majorité des cas, l'étiologie du TCSP demeure inconnue, dans quel cas il est qualifié

d'idiopathique (TCSPi) (Boeve, 2010). Le TCSPi s'avère le plus souvent secondaire à une maladie neurodégénérative.

1.2.2 TCSPi et maladies neurodégénératives

Le TCSPi représente un facteur de risque majeur de développer un syndrome neurodégénératif appartenant à la famille des alpha-synucléinopathies, soit une maladie de Parkinson (MP), une démence à corps de Lewy (DCL) ou une atrophie multisystématisée (AMS) (Galbiati et al., 2019; Goedert et al., 2013; Iranzo, Fernández-Arcos, et al., 2014; Miglis et al., 2021; Postuma, 2019; Schenck, Boeve, et al., 2013). La quasi-totalité des personnes diagnostiquées d'un TCSPi développeront au cours de leur vie une synucléinopathie. Selon une récente méta-analyse, le taux de conversion moyen est de 31.95% après un suivi d'environ 5 ans, tandis que le risque de développer une maladie neurodégénérative excède 90% plus de 14 ans après le diagnostic de TCSPi (Galbiati et al., 2019). La plupart des patients avec un TCSPi développeront une MP (50% des convertisseurs), tandis que d'autres développeront une DCL (29%), l'AMS (6%), ou un autre trouble neurodégénératif (15%) (Galbiati et al., 2019). Soulignons que les patients exempts d'un syndrome neurodégénératif défini après plus d'une décennie présentent tout de même certains symptômes cliniques typiquement associés aux synucléinopathies, tels que des pertes olfactives, la constipation et des signes parkinsoniens (Iranzo, Stefani, et al., 2017). Plusieurs patients présentent également une réduction de l'activité dopaminergique dans les voies nigro-striées et des anomalies structurelles de la substance noire (Iranzo, Stefani, et al., 2017). De plus, les biopsies du colon ou de la glande submandibulaire montrent l'accumulation anormale d'alpha-synucléine chez environ la moitié de ces individus. Dans cette étude, la totalité des patients étudiés présentaient des anomalies cliniques, histologiques, ou cérébrales associées à la MP, malgré l'absence d'un diagnostic formel de synucléinopathie (Iranzo, Stefani, et al., 2017). Plus récemment, grâce aux avancées permettant l'amplification sélective des protéines d'alpha-synucléine dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), la présence d'alpha-synucléine a été détectée chez environ 90% des patients avec un TCSPi (Iranzo et al., 2021; Siderowf et al., 2023). La présence d'alpha-synucléine dans le LCR était associée à un risque supérieur de conversion vers une synucléinopathie environ 7 ans plus tard (Iranzo et al., 2021). En raison de l'association exceptionnellement robuste entre le TCSPi et les synucléinopathies, plusieurs chercheurs considèrent le TCSPi comme une synucléinopathie prodromique (Dauvilliers et al., 2018). Cependant, il existe une importante hétérogénéité clinique au sein de cette population, tant au plan de la sémiologie que de l'évolution (temps de conversion et diagnostic clinique d'une synucléinopathie). Les facteurs relatifs à cette hétérogénéité demeurent méconnus à l'heure actuelle.

1.2.2.1 Maladie de Parkinson

La MP a été décrite par le médecin James Parkinson dans son essai pionnier intitulé *An Essay on the Shaking Palsy*, publié en 1817 (Parkinson, 2002). La MP est la synucléinopathie la plus prévalente, touchant approximativement 1% de la population âgée de 60 ans et plus (Tysnes & Storstein, 2017). Cliniquement, la MP est caractérisée par la présence d'un syndrome parkinsonien, défini par trois symptômes cardinaux : la bradykinésie, c'est-à-dire un ralentissement moteur, la rigidité, et le tremblement au repos (Postuma, Berg, et al., 2015). Pour le diagnostic du syndrome parkinsonien, la bradykinésie doit être présente et accompagnée d'au moins un des deux autres symptômes cardinaux. On retrouve fréquemment dans la MP une instabilité posturale et une atteinte de la démarche. Classiquement identifiée comme une maladie affectant principalement les fonctions motrices, de nombreux symptômes dits « non-moteurs » ont été identifiés dans la MP au fil des années. Ces symptômes, souvent résistants au traitement pharmacologique donné pour alléger les symptômes moteurs, figurent parmi les plus invalidants chez les patients ayant vécu plusieurs années avec la maladie (Hely et al., 2005). On attribue à la MP des troubles olfactifs, de l'insomnie et de la somnolence excessive, des dysfonctions autonomiques, des symptômes neuropsychiatriques et des troubles cognitifs. Le profil cognitif de la MP est principalement caractérisé par une atteinte des fonctions attentionnelles, exécutives et visuospatiales (Goldman & Holden, 2022; Williams-Gray et al., 2007). Le trouble neurocognitif (TNC) majeur est également très fréquent dans la MP : deux décennies suivant le diagnostic de MP, environ 83% des patients rencontrent les critères du TNC majeur (Hely et al., 2008).

1.2.2.2 Démence à corps de Lewy

La démence à corps de Lewy (DCL), maintenant aussi appelée « maladie à corps de Lewy », est la seconde plus commune synucléinopathie et représente la cause d'environ 5% des TNC majeur (Goodman et al., 2017; Kane et al., 2018). Au plan clinique, elle se caractérise par 4 symptômes principaux, soit : 1) des fluctuations cognitives, des variations prononcées de la vigilance et de l'attention; 2) des hallucinations visuelles récurrentes, typiquement complexes et détaillées; 3) le TCSP, qui précède typiquement le déclin cognitif; et 4) un ou plusieurs symptômes parkinsoniens, soit la bradykinésie, le tremblement au repos, ou la rigidité (McKeith et al., 2017). Environ le quart des patients avec une DCL présentent des symptômes parkinsoniens dans les stades initiaux de la maladie, mais un autre quart n'en développent jamais (Kim 2014).

Dans les stades avancés de la maladie, les manifestations de la DCL et de la MP associée à un TCN majeur et sont très similaires. Ces maladies à corps de Lewy sont toutes deux caractérisées à différents niveaux par les symptômes suivants : insomnie, TCSP, somnolence, syndrome parkinsonien, symptômes moteurs non-dopaminergiques, salivation, étouffements, chutes, dépression, troubles visuels, dysfonctions urinaires, constipation, hypotension orthostatique, TNC majeur, hallucinations, idées délirantes, dysfonctions sexuelles et apathie (Postuma et al., 2016). Le diagnostic différentiel se fait donc plus efficacement en début de maladie et se base sur la séquence temporelle d'apparition des symptômes cliniques. Selon la règle d'un an (« *1 year rule* »), les patients qui présentent un TNC majeur avant l'apparition d'un syndrome parkinsonien, ou encore durant la première année de la maladie, rencontrent les critères de la DCL (McKeith et al., 2005). À l'inverse, les patients qui développent un TNC majeur au cours d'une MP bien installée, c'est-à-dire au moins 1 an après l'apparition du syndrome parkinsonien, rencontrent les critères d'un TNC majeur dû à une MP (McKeith et al., 2005). Le phénotype clinique précoce de la MP est donc davantage moteur, tandis que celui de la DCL est davantage cognitif.

1.2.3 Neuropathologie des synucléinopathies

La MP et la DCL sont caractérisées biologiquement par l'accumulation intraneuronale d'alpha-synucléine pathologique (Goedert et al., 2013). Chez l'être humain, l'alpha-synucléine est surtout exprimée dans le neurone, au niveau des terminaisons neuronales. Bien que sa fonction précise demeure inconnue, elle semble occuper un rôle dans la régulation du transport vésiculaire synaptique (Bendor et al., 2013). Dans le contexte des synucléinopathies, l'alpha-synucléine subit un changement conformationnel l'amenant à s'agglomérer dans les neurones, mais aussi les cellules gliales, le tractus gastro-intestinal, les ganglions sympathiques, les glandes submandibulaires, le cœur et le système de conduction cardiaque (Goedert et al., 2013). Lorsqu'elle se dépose dans les axones et les dendrites, elle prend typiquement une configuration filiforme qu'on nomme « neurite de Lewy », tandis que les « corps de Lewy » sont sphériques ou réniformes et retrouvés dans les corps neuronaux (Braak et al., 2003; Jellinger, 2012). La présence d'alpha-synucléine pathologique dans le tissu neuronal est associée à la dysfonction cellulaire et éventuellement la mort neuronale (Cavaliere et al., 2017; Luna et al., 2018; Volpicelli-Daley et al., 2011; Wong & Krainc, 2017). Les mécanismes pathologiques par lesquels l'alpha-synucléine peut induire une dysfonction neuronale et de la toxicité sont multiples, complexes, et apparaissent contextuels (Wong & Krainc, 2017). En effet, les neurones peuvent survivre de nombreuses années en présence de corps et neurites de Lewy (Lee et al., 2006), et leur présence ne mène pas systématiquement à la mort neuronale, notamment dans le système nerveux entérique (Annerino et al., 2012). De plus, la présence d'alpha-

synucléine pathologique dans le cerveau d'individus âgés sans symptômes moteurs ou cognitifs est fréquente (Markesbery et al., 2009; Rietdijk et al., 2017). La présence de corps et neurites de Lewy chez un individu asymptomatique est appelée maladie de Lewy incidente (Koeglsperger et al., 2023). Bien que le lien entre la présence de pathologie de Lewy et la sémiologie clinique soit complexe, la déposition d'alpha-synucléine pathologique dans les neurones est une condition *sine qua non* au diagnostic des synucléinopathies neuronales (Simuni et al., 2024). La propagation de l'alpha-synucléine dans le corps humain suivrait un patron prédictible, et corrèlerait avec l'apparition des symptômes cliniques (Goedert et al., 2013).

Les efforts visant à décrire la progression de la neuropathologie dans les alpha-synucléinopathies sont marqués par le modèle de Braak et son équipe, développé grâce aux analyses histopathologiques *post-mortem* de spécimens atteints de la MP ou d'une maladie de Lewy incidente (Braak et al., 2003). Ce modèle propose une séquence de 6 stades hiérarchiques décrivant la propagation des corps et neurites de Lewy dans le cerveau (Braak et al., 2003). Les stades plus avancés de la MP sont caractérisés par une atteinte plus sévère des régions cérébrales affectées lors des stades précédents, ainsi que par l'élargissement des régions touchées. Brièvement, le stade 1 est caractérisé par une atteinte restreinte du bulbe rachidien (noyau moteur du nerf vague et zone réticulaire intermédiaire) et dans plusieurs cas du noyau olfactif antérieur. Au stade 2, la pathologie atteint la portion caudale des noyaux du raphé, les noyaux réticulaires gigantocellulaires et le complexe coeruleus-subcoeruleus. Au stade 3, on observe une atteinte de la substance noire *pars compacta* localisée dans le mésencéphale, soit le foyer pathologique de la MP. On observe aussi une atteinte des noyaux tegmentaux pédonculopontins et de certains noyaux du prosencéphale basal, incluant le noyau basal de Meynert. Au stade 4, la pathologie atteint l'hypothalamus et le noyau tubéromammillaire, l'amygdale, le claustrum ventral, le noyau de la strie terminale, le thalamus et le mésocortex temporal antéromédial. Au stade 5, les lésions affectent les régions sensorielles associatives du néocortex, l'insula, le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal. Finalement, au stade 6, on observe une atteinte quasi-généralisée du cortex. Le modèle de Braak est toutefois critiqué en raison de certaines failles méthodologiques (Kalaitzakis et al., 2008a). Par exemple, pour être inclus dans l'étude, les participants avec une maladie de Lewy incidente devaient nécessairement présenter une atteinte inaugurale du noyau moteur du nerf vague, soit le site d'initiation de la maladie selon Braak. En revanche, il est reconnu que la MP peut débuter ailleurs dans le cerveau ou dans l'organisme (Horsager et al., 2020; Kalaitzakis et al., 2008b). Finalement, près de la moitié des patients atteints de la MP ne respectent pas les stades du modèle de Braak (Jellinger, 2012).

Un modèle plus récent développé par Beach et son équipe (2009) propose 4 stades pour décrire la progression topographique de la pathologie de Lewy dans les synucléinopathies (Beach et al., 2009). Le modèle, nommé *Unified Staging System for Lewy Body Disorders* (USSLB), est basé sur l'autopsie de patients diagnostiqués de leur vivant de la MP, de la DCL, de la maladie d'Alzheimer (présentant des plaques séniles ou β -amyloïde et enchevêtrements neurofibrillaires avec ou sans corps de Lewy) et de la maladie de Lewy incidente. Selon ce modèle, le site de prédilection pour l'apparition des corps de Lewy est le bulbe olfactif (Stade I). En effet, cette région est la plus fréquemment atteinte par la maladie, ainsi que la région la plus souvent atteinte de manière isolée. Cependant, le bulbe olfactif est parfois épargné, ce pourquoi le stade I est considéré facultatif dans le sens où les patients peuvent être classifiés directement au stade II. Le stade IIa est caractérisé par une atteinte prédominante du tronc cérébral, tandis que le stade IIb est caractérisé par une atteinte prédominante du système limbique. Dans les stades II, des symptômes moteurs (IIa) et cognitifs (IIb) peuvent se manifester, et la pathologie commence à infiltrer la moëlle épinière et les organes périphériques (cœur, diverses glandes et estomac, entre autres) (Adler & Beach, 2016). Le stade III est caractérisé par une atteinte passablement équivalente du tronc cérébral (IIa) et du système limbique (IIb). Finalement, le stade IV est le stade néocortical. Dans la MP, le stade IIa surviendrait typiquement avant le stade III, tandis que dans la DCL, les stade IIa ou IIb pourraient survenir avant le stade III, selon les cas (Beach et al., 2009). En somme, le modèle USSLB inclut davantage de phénotypes des maladies à corps de Lewy et permettrait de classier plus de patients par rapport au modèle de Braak (Adler et al., 2019).

Le TCSPi est également lié à la présence d'alpha-synucléine dans l'organisme. Au décès, 94% des patients avec un TCSP probable obtiennent un diagnostic pathologique d'alpha-synucléinopathie (Boeve et al., 2013). Ce chiffre augmente à 98% lorsque le diagnostic de TCSP est confirmé par PSG. Les études pathologiques réalisées dans le TCSPi sont extrêmement rares, car la grande majorité des patients auront développé une synucléinopathie au moment du décès. Toutefois, quelques études de cas ont été menées auprès de patients décédés de causes alternatives (Boeve, Dickson, et al., 2007; Uchiyama et al., 1995). La pathologie de Lewy a été identifiée dans le locus coeruleus et la substance noire (Boeve, Dickson, et al., 2007; Uchiyama et al., 1995) ainsi que dans le bulbe ventromédian et la formation réticulée (Boeve, Dickson, et al., 2007). Une autre étude menée auprès d'un patient atteint du TCSPi présentant plusieurs symptômes non-moteurs (TNC léger, dépression, hyposmie, constipation) a révélé la présence de corps de Lewy dans le système nerveux périphérique, le bulbe olfactif, le mésencéphale, le pons, la substance noire, le noyau basal de Meynert et l'amygdale (Iranzo, Gelpi, et al., 2014). Une autre stratégie pour

étudier la pathologie *in vivo* est la biopsie. Des études employant cette méthode ont confirmé dans le TCSPi la présence d'alpha-synucléine dans le système digestif, la peau, et les glandes submandibulaires (Doppler et al., 2017; Sprenger et al., 2015; Vilas et al., 2016). Finalement, l'alpha-synucléine est retrouvée dans le LCR chez environ 90% des patients avec un TCSPi (Iranzo et al., 2021; Siderowf et al., 2023). Ensemble, ces études montrent l'inexorable association clinico-pathologique entre le TCSPi et les synucléinopathies. Cependant, les mécanismes pathophysiologiques unissant ces maladies demeurent imprécis. L'explication principale actuelle du TCSPi en tant que manifestation prodromique des synucléinopathies repose sur l'atteinte des structures responsables de l'atonie musculaire en SP durant la phase précoce de la maladie. Cette atteinte semble se produire lors du stade II de Braak, ou IIa/III du modèle USSLB (Beach et al., 2009; Boeve, 2010). Cependant, bien que le TCSP précède habituellement la synucléinopathie, il peut également coïncider ou suivre le diagnostic de maladie neurodégénérative. De plus, la MP et la DCL peuvent se présenter sans TCSP, signifiant que la pathophysiologie des synucléinopathies est complexe et hétérogène.

1.2.4 Marqueurs de neurodégénérescence dans le TCSPi

Parmi les prédicteurs du développement d'une synucléinopathie, le TCSPi est l'un des plus précoces, et certainement le plus robuste (Dauvilliers et al., 2018; Miglis et al., 2021). La valeur prédictive d'un diagnostic de TCSPi confirmé par PSG est plus de 10 fois supérieure à celle des autres marqueurs cliniques de la MP comme les pertes olfactives ou les symptômes moteurs (Berg et al., 2015). Toutefois, la latence de développement d'un syndrome neurodégénératif suite au TCSPi varie grandement d'un individu à l'autre, allant de quelques années à plus d'une décennie (Iranzo, Fernández-Arcos, et al., 2014; Postuma, Gagnon, Vendette, Fantini, et al., 2009). Face à l'évolution clinique hautement hétérogène de ces patients, l'identification de marqueurs pathologiques additionnels est essentielle à la caractérisation du pronostic. L'établissement d'un profil de risque individualisé permettrait aux patients avec un TCSPi d'anticiper le déclin de leur autonomie et de planifier le futur en conséquence. Du côté de la recherche, l'utilisation de biomarqueurs permettrait une sélection plus efficace des patients à haut risque de conversion, facilitant ainsi l'étude des processus pathophysiologiques précoces et l'évaluation du potentiel thérapeutique de diverses interventions, dont les thérapie neuroprotectrices (Schenck, Montplaisir, et al., 2013). À ce jour, plusieurs marqueurs de conversion chez les patients avec un TCSPi ont été étudiés. Parmi les plus robustes figurent les anomalies de l'olfaction, les troubles de discrimination des couleurs, les dysfonctions autonomiques, les déficits moteurs, les troubles cognitifs et les anomalies cérébrales objectivées par neuroimagerie.

Les troubles olfactifs sont extensivement documentés dans le TCSPi (Barber et al., 2017; Fantini et al., 2006; Mahlknecht et al., 2015; Postuma, 2019; Postuma, Gagnon, Vendette, & Montplaisir, 2009; Postuma et al., 2006; Rupprecht et al., 2013; Stiasny-Kolster et al., 2005). Notamment, la capacité à identifier les odeurs est altérée chez plus de la moitié des patients avec un TCSP (Postuma, Gagnon, Vendette, & Montplaisir, 2009), ce qui est associé à un risque plus important de conversion vers une synucléinopathie (Fereshtehnejad et al., 2019; Postuma et al., 2011; Ye et al., 2020). La perte olfactive est le prédicteur le plus précoce de la MP, pouvant précéder le diagnostic de plus de 20 ans (Fereshtehnejad et al., 2019).

L'altération des fonctions visuelles, dont une difficulté à discriminer les couleurs, est également prévalente dans le TCSPi (Postuma et al., 2006). Les difficultés de discrimination des couleurs corrélient avec la présence de troubles cognitifs, l'hypoperfusion des régions corticales postérieures (Vendette et al., 2011) et un taux de conversion supérieur (Postuma et al., 2011; Postuma, Iranzo, et al., 2015). De plus, les patients avec un TCSPi tendent à percevoir des illusions paréidoliques (Sasai-Sakuma et al., 2017). La paréidolie est une forme d'illusion visuelle complexe se manifestant par une tendance à percevoir à tort des objets ou des visages dans des stimuli ambigus. Les illusions paréidoliques sont fortement associées à la présence d'hallucinations visuelles (McKeith et al., 2017). Les patients avec un TCSPi qui tendent à commettre des erreurs de type II (faux positifs) au test des paréidolies tendent également à obtenir de plus faibles scores aux épreuves cognitives et présentent un taux de conversion plus élevé (Honeycutt et al., 2020).

Les dysfonctions autonomiques sont également anormalement fréquentes ou prononcées. Elles incluent les anomalies cardio-vagales, la constipation, les troubles urinaires et les dysfonctions sexuelles (Ferini-Strambi et al., 2014; Postuma et al., 2013). Les dysfonctions autonomiques sont plus importantes chez les patients qui développeront une synucléinopathie, peuvent précéder le diagnostic de plusieurs années (Postuma et al., 2013) et prédire la conversion à plus court terme (Y. Li et al., 2017; Postuma, 2019; Postuma, Iranzo, et al., 2015).

L'évolution des symptômes dans les maladies neurodégénératives s'effectue généralement de manière graduelle. En conséquence, il serait logique de retrouver des signes parkinsoniens et des altérations motrices dans le TCSPi avant le diagnostic formel de MP ou de DCL. De fait, l'examen neurologique et l'administration d'épreuves motrices quantifiées permettent de mettre en évidence des anomalies motrices 5 à 7 ans avant le diagnostic formel d'un syndrome parkinsonien (Barber et al., 2017;

Fereshtehnejad et al., 2019; Postuma et al., 2012). Les anomalies motrices dans le TCSPi incluent l'akinésie du visage, la rigidité, la bradykinésie, les troubles de la marche, ainsi qu'une baisse de performance aux tests mesurant la dextérité manuelle, la rapidité motrice, la rapidité des transferts et la coordination oculomotrice (Barber et al., 2017; Fereshtehnejad et al., 2019; Krupička et al., 2020; Postuma et al., 2012; Rusz et al., 2016). Les anomalies motrices indiquent un risque de conversion plus élevé chez les patients avec un TCSPi (Postuma, 2019).

Les troubles cognitifs sont beaucoup plus prévalents dans le TCSPi que dans la population générale (Arnaldi et al., 2021; Ferini-Strambi et al., 2019; Gagnon et al., 2009; Gauthier et al., 2006; Génier Marchand et al., 2017; Joza et al., 2024). En moyenne, les patients obtiennent de plus faibles résultats aux épreuves neuropsychologiques par rapport aux participants sains appariés pour l'âge, le sexe et le niveau d'éducation (Gagnon et al., 2009). La performance cognitive des patients tend à décliner avec le temps, et la présence de déficits est associée à un risque accru de développer une DCL (Fantini et al., 2011; Génier Marchand et al., 2018; Terzaghi et al., 2013). Généralement, les fonctions exécutives, attentionnelles et mnésiques sont les plus touchées (Gagnon et al., 2012; Terzaghi et al., 2013), bien qu'on retrouve des déficits visuospatiaux qui semblent apparaître plus tardivement (Gagnon et al., 2012; Joza et al., 2024; Terzaghi et al., 2013). Les praxies, les gnosies et les fonctions langagières sont typiquement préservées. Les déficits cognitifs les plus précoces touchent habituellement les fonctions exécutives et attentionnelles et peuvent précéder la DCL de plusieurs années (en moyenne 6 ans) (Génier Marchand et al., 2018). Les déficits mnésiques apparaissent généralement plus tardivement, précédant la synucléinopathie d'une année ou deux (Génier Marchand et al., 2018). Certaines épreuves neuropsychologiques sont particulièrement sensibles pour identifier les patients qui développeront la DCL, dont le traçage de pistes B (Génier Marchand et al., 2017; Joza et al., 2024). D'autres études montrent qu'une faible performance dans le domaine de la mémoire verbale, des fonctions exécutives et des habiletés visuoconstructives est associée à un risque plus élevé de développer une maladie neurodégénérative (Arnaldi et al., 2021; Joza et al., 2024; Ye et al., 2020; Youn et al., 2016). La performance globale au *Montreal Cognitive Assessment* permet également de prédire la survenue future d'une synucléinopathie (Cogné et al., 2024; Ye et al., 2020).

Finalement, certaines anomalies neuroradiologiques et neurophysiologiques sont associées à un plus grand risque de développer une synucléinopathie dans le TCSPi. La plus robuste serait la présence d'anomalies dans les voies nigro-striées, caractérisées par une diminution des transporteurs de

dopamine dans les noyaux gris centraux (Heller et al., 2017; Iranzo et al., 2010; Iranzo, Santamaría, et al., 2017; Iranzo et al., 2011; Y. Li et al., 2017; Postuma, 2019). Cette anomalie pourrait refléter la perte de neurones dopaminergiques dans la substance noire, et donc expliquer la survenue éventuelle des symptômes parkinsoniens. D'autre part, en utilisant la tomographie par émission de positons (TEP), des chercheurs ont identifié une signature métabolique associée au TCSPi. Elle est caractérisée par un hypermétabolisme du cervelet, du tronc cérébral, du thalamus, du cortex sensorimoteur et de l'hippocampe, accompagné d'un hypométabolisme dans le cortex cingulaire moyen, temporal, occipital et pariétal (Meles et al., 2018). Cette signature métabolique est similaire à celle précédemment identifiée dans la MP (Ma et al., 2007), dont l'expression chez les patients avec un TCSPi est associée à un risque supérieur de conversion (Heller et al., 2017; Kogan et al., 2021). Finalement, l'hypométabolisme des régions postérieures et de l'hippocampe, ou encore le ralentissement de l'activité électroencéphalographique à travers le cerveau et de la fréquence dominante dans le cortex occipital, ont également été identifiées chez les patients avec un TCSPi qui développeront une synucléinopathie (Heller et al., 2017; Rodrigues Brazète et al., 2016; Yoon et al., 2022).

1.2.5 TCSPi avec TNC léger

Le TNC léger (aussi appelé trouble cognitif léger ou *mild cognitive impairment*) représente un stade intermédiaire entre le fonctionnement cognitif normal et le TNC majeur (aussi appelé démence). Le TNC léger est défini par une diminution significative du fonctionnement cognitif qui excède le déclin associé au vieillissement normal. À ce stade, le déclin cognitif ne retentit pas de façon significative sur le fonctionnement social ou professionnel, ni sur l'accomplissement autonome des activités quotidiennes et domestiques (Gauthier et al., 2006). Le TNC léger est diagnostiqué lorsque les critères cliniques suivants sont rencontrés : (1) présence d'une préoccupation ou d'une plainte du patient, d'un proche ou d'un professionnel de la santé concernant un changement du fonctionnement cognitif; (2) le déclin cognitif est objectivé dans un ou plusieurs domaines de la cognition, c'est-à-dire que le patient obtient une performance inférieure au niveau attendu considérant l'âge et le niveau d'éducation; (3) préservation du fonctionnement au quotidien; et (4) absence d'un TNC majeur (Litvan et al., 2012). Le TNC léger peut être catégorisé en fonction du nombre et de la nature du ou des domaines cognitifs touchés (simple versus multi-domaine ; amnésique versus non-amnésique) (Petersen & Morris, 2005). Le pronostic du TNC léger est hautement variable, allant de la rémission, à la stabilité relative durant plusieurs années, et à la progression des atteintes jusqu'au développement d'un TNC majeur (Gauthier et al., 2006; Koepsell & Monsell, 2012).

Environ le tiers des patients atteints du TCSPi rencontrent les critères du TNC léger (Arnaldi et al., 2021; Ferini-Strambi et al., 2019; Gagnon et al., 2009; Joza et al., 2024), ce qui reflète une prévalence accrue par rapport à la population générale (3-19%) (Gauthier et al., 2006). Le sous-type de TNC léger le plus fréquent dans le TCSPi est celui à domaine unique affectant l'attention et les fonctions exécutives (Gagnon et al., 2009). Les patients avec un TCSPi qui ont un TNC léger se distinguent de leurs pairs cognitivement sains par une plus faible performance aux épreuves mesurant l'olfaction, la vision des couleurs et les paréidolies (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018; Sasai-Sakuma et al., 2017; Sasai et al., 2013), et présentent une chute de la pression artérielle systolique plus importante lors de l'examen neurologique (Ferini-Strambi et al., 2019; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018). Ces patients sont également à plus haut risque de développer un trouble neurodégénératif appartenant à la famille des synucléinopathies, particulièrement la DCL (Arnaldi et al., 2021; Joza et al., 2024; Miglis et al., 2021; Terzaghi et al., 2013). Selon une étude longitudinale, 93% des patients ayant développé une DCL au suivi avaient un TNC léger environ 4 ans avant le diagnostic, contre seulement 42% des patients qui ont développé une MP (Génier Marchand et al., 2017). Le risque de conversion chez les patients avec un TNC léger serait de 73% en 10 ans (Terzaghi et al., 2019). Ensemble, ces études montrent que la présence d'un TNC léger chez les patients avec un TCSPi est associée avec un phénotype plus sévère et un pronostic moins favorable. La prévalence accrue des symptômes non-moteurs - y compris les troubles cognitifs - dans le TCSPi suggère une présence pathologique étendue dans le système nerveux central et en périphérie (Adler & Beach, 2016). Les patients avec un TNC léger pourraient donc présenter des altérations cérébrales significatives reflétant les processus pathophysiologiques précoces des synucléinopathies neuronales.

1.3 Neuroimagerie

1.3.1 Imagerie par résonance magnétique

Brièvement, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) repose sur l'application d'un puissant champ magnétique statique et uniforme sur les tissus biologiques d'intérêt, perturbant ainsi l'alignement des protons constituant les molécules d'hydrogène. L'alignement résultant est ensuite perturbé de nouveau par l'introduction très brève d'une radiofréquence. Lorsqu'elle cesse, le moment magnétique des protons retourne à l'état de repos déterminé par le champ magnétique externe statique. Durant ce processus de relaxation, le signal radio émanant des protons est capté par les bobines de l'appareil IRM. Le temps de relaxation T_1 est une mesure du temps requis pour le retour du moment magnétique des protons à l'alignement du champ magnétique externe. Celui-ci varie en fonction de la classe de tissu (matière grise,

matière blanche, liquide céphalo-rachidien, tissu osseux, etc.). Par exemple, l'eau et le liquide céphalo-rachidien ont un T_1 élevé (3000-5000ms), tandis que les tissus plus denses, comme le tissu adipeux (250ms), ont des valeurs T_1 plus faibles (Grover et al., 2015). Ainsi, l'intensité du signal capté par les bobines de l'IRM - qui varie en fonction des valeurs T_1 et de la densité des tissus - permet de produire des images anatomiques tridimensionnelles. Ces images peuvent ensuite être analysées afin d'obtenir des informations relatives à la morphologie du cerveau, telles que le volume des différentes structures cérébrales.

1.3.1.1 Études de neuroimagerie anatomique dans le TCSPi

Au cours des dernières années, plusieurs études se sont intéressées aux propriétés morphologiques de la matière grise et de la matière blanche dans le TCSPi. Globalement, les résultats de ces études sont assez hétérogènes, au même titre que les méthodes employées pour les obtenir.

D'abord, certaines études ont utilisé la morphométrie voxel-à-voxel (en anglais *voxel-based morphometry*, ou VBM) dans le TCSPi afin de caractériser les anomalies volumétriques associées à la maladie (Chen et al., 2022; Donzuso et al., 2024; Hanyu et al., 2012; Li et al., 2021; Rahayel et al., 2015; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Bedetti, et al., 2018; Scherfler et al., 2011). Succinctement, les résultats de ces études convergent partiellement, montrant la présence d'atrophie dans le tronc cérébral, au sein de certaines structures sous-corticales et limbiques, ainsi qu'à travers le néocortex (Chen et al., 2022; Donzuso et al., 2024; Hanyu et al., 2012; Li et al., 2021; Rahayel et al., 2015; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Bedetti, et al., 2018). Plus spécifiquement, on retrouve chez les patients avec un TCSPi une atrophie de la région tegmentale du pons – le foyer pathologique du TCSP – mais également des lobes antérieurs du cervelet et du gyrus parahippocampique (Hanyu et al., 2012). Selon les études réalisées par Rahayel et ses collègues, les patients avec un TCSPi se distinguent des contrôles sains par une réduction du volume dans le cortex frontal, cingulaire antérieur et les noyaux caudés (Rahayel et al., 2015; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Bedetti, et al., 2018). D'autres études plus récentes ont confirmé la présence d'atrophie dans le tronc cérébral, le cortex cingulaire (Li et al., 2021), les régions frontales (Chen et al., 2022; Donzuso et al., 2024), les noyaux caudés et le cervelet (Chen et al., 2022), mais aussi au niveau de l'insula (Li et al., 2021) et des régions pariétales, temporales et occipitales (Chen et al., 2022). Contrastant avec l'ensemble de ces résultats, deux études ont identifié des augmentations du volume de la matière grise, l'une au niveau de l'hippocampe (Scherfler et al., 2011) et l'autre dans le putamen, le thalamus et le lobe postérieur du cervelet (Chen et al., 2022). Les auteurs suggèrent que l'hypertrophie de la matière grise

retrouvée chez certains groupes de patients avec un TCSPi reflète la présence d'un mécanisme cérébral de compensation (Chen et al., 2022). Finalement, d'autres études n'ont rapporté aucune différence de volume entre les individus avec un TCSPi et les participants en santé (Brcina et al., 2021; Rolinski et al., 2016).

Une autre métrique fréquemment utilisée pour caractériser la morphologie de la substance grise est l'épaisseur corticale. Il s'agit d'une mesure de la distance de part et d'autre de la couche de substance grise recouvrant la convexité cérébrale, le néocortex. À ce jour, quelques études ont mesuré l'épaisseur corticale dans le TCSPi (Campabadal et al., 2019; Pereira et al., 2019; Rahayel et al., 2015; Rahayel et al., 2022). Les travaux de Rahayel et ses collègues ont montré un amincissement du cortex dans les régions frontales, temporales postérieures (incluant le gyrus fusiforme), pariétales inférieures, et occipitales latérales (incluant le gyrus lingual) (Rahayel et al., 2015; Rahayel et al., 2022). D'autres études ont confirmé la présence d'un amincissement dans les régions frontales, pariétales, occipitales latérales et du gyrus fusiforme (Campabadal et al., 2019; Pereira et al., 2019). Par contraste, deux autres études n'ont pas rapporté de différence dans l'épaisseur corticale entre les patients avec un TCSPi et les participants contrôles (Holtbernd et al., 2021; Shin et al., 2023).

Finalement, en utilisant une approche connexe visant à reconstruire la surface des structures corticales ou sous-corticales afin d'en analyser la forme ou le volume, certains auteurs ont montré la présence d'atrophie de l'hippocampe (Campabadal et al., 2019) et de contraction de la surface des segments interne et externe du pallidum (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Bedetti, et al., 2018). D'autres études rapportent la présence d'hypertrophie dans les régions frontales et temporales, le thalamus et les noyaux caudés (Park et al., 2019; Rahayel et al., 2022).

1.3.2 Métriques de connectivité cérébrale dans le TCSPi

Grâce aux technologies contemporaines permettant d'imager le cerveau et de mesurer son activité *in vivo*, des méthodes permettant d'étudier les interactions fonctionnelles entre les différentes parties du cerveau ont émergé. L'étude de la connectivité cérébrale est d'autant plus intéressante que les processus cognitifs seraient sous-tendus par les interactions dynamiques entre plusieurs régions cérébrales distribuées, plutôt que par l'activité de modules hautement spécialisés (Bullmore & Sporns, 2009; Friston, 2011; Mesulam, 1990). Les métriques de connectivité fonctionnelle reposent généralement sur les corrélations temporelles de l'activité des différentes régions du cerveau. Notamment, une corrélation

positive indique que les régions en question s'activent ou se désactivent de manière synchrone, ce qui suggère qu'elles soient fonctionnellement associées. Les études de connectivité par IRM fonctionnelle ont permis de découvrir des patrons de connectivité hautement reproductibles lorsque le cerveau est au repos. Ces patrons stables de connectivité, que l'on appelle les réseaux de connectivité fonctionnelle au repos, permettent de mieux comprendre l'organisation intrinsèque de l'activité cérébrale. Une autre méthode utilisée pour étudier le connectome cérébral concerne les métriques pondérées en diffusion (*diffusion-weighted metrics* en anglais). Ces méthodes permettent d'étudier la mobilité des molécules d'eau à travers les tissus cérébraux, ce qui permet d'estimer la direction et l'intégrité des fibres de matière blanche (axones) parcourant le cerveau.

Des études de connectivité fonctionnelle au repos ont récemment été menées auprès de patients avec un TCSPi. Globalement, elles révèlent de nombreuses altérations des patrons de connectivité à travers les régions corticales et sous-corticales (Byun et al., 2021; Byun et al., 2020; Campabadal, Abos, et al., 2020; Ellmore et al., 2013; Rolinski et al., 2016; Wakasugi et al., 2021; Yamada et al., 2019; Yoon et al., 2022). Plus spécifiquement, une diminution de la connectivité fonctionnelle a été rapportée chez les patients avec un TCSPi dans les régions corticales postérieures (Byun et al., 2021; Campabadal, Abos, et al., 2020), entre les noyaux gris centraux, le gyrus cingulaire et le cortex frontal, (Rolinski et al., 2016), entre le striatum et le lobule pariétal supérieur (Yamada et al., 2019) et dans les voies nigro-striées (Ellmore et al., 2013). Une hypoconnectivité entre le tronc cérébral et les lobes postérieurs du cervelet, les lobes temporaux et le cortex cingulaire antérieur a également été identifiée (Li et al., 2021). En étudiant la connectivité du striatum spécifiquement, des chercheurs ont montré une hypoconnectivité de cette structure avec certaines régions frontales, temporales et occipitales, ainsi qu'avec le thalamus et le gyrus cingulaire antérieur (Zhang et al., 2021). De plus, l'hypoconnectivité entre le striatum et les régions frontales, temporales et cingulaires était associée avec la présence de déficits dans les domaines cognitifs de l'attention et de la mémoire de travail, les fonctions exécutives, et la mémoire immédiate (Zhang et al., 2021). En étudiant la connectivité au sein des réseaux de connectivité intrinsèques à l'état de repos, Wakasugi et ses collègues ont rapporté une diminution de la connectivité entre diverses composantes du réseau exécutif (opercule frontal, gyrus précentral et putamen), du réseau moteur (substance noire et pallidum) et du réseau sensori-moteur (gyrus précentral et postcentral) par rapport aux participants contrôles (Wakasugi et al., 2021). De plus, des altérations de la connectivité métabolique en TEP ont récemment été identifiées chez les patients avec un TCSPi dans les réseaux du mode par défaut, attentionnel et limbique (Boccalini et al., 2022). Les auteurs soulignent que ces altérations ressemblaient

davantage à celles retrouvées dans leur groupe de patients avec une DCL que celles retrouvées chez les patients avec une MP (Boccalini et al., 2022). Récemment, une diminution de la connectivité a été observée dans les régions sensorielles et motrices, les régions frontales, mésotemporales, temporo-occipitales et cingulaires, ainsi que dans le gyrus marginal, le putamen, le thalamus et le vermis (Holtbernd et al., 2024). Ensemble, ces études révèlent des patrons d'hypoconnectivité au sein de plusieurs régions et structures susceptibles d'être liées aux manifestations cognitives et motrices du TCSPi. Mentionnons également que des patrons d'hyperconnectivité ont été rapportés entre le thalamus et les régions corticales postérieures (Byun et al., 2020), entre la substance noire et le cunéus/précunéus et le gyrus occipital supérieur (Ellmore et al., 2013), dans les voies cortico-cérébelleuses chez les patients avec un TCSPi qui ont des atteintes motrices (Yamada et al., 2019), ainsi que dans le gyrus rectus, le lobule paracentral et le cervelet (Holtbernd et al., 2024). Ainsi, le TCSPi semble caractérisé à la fois par des patrons d'hypo- et d'hyper-connectivité, montrant une réorganisation étendue de l'activité cérébrale dans cette population.

Concernant la connectivité structurelle, des altérations microstructurelles de la matière blanche ont été identifiées, notamment dans le tronc cérébral (tegmentum) et au sein de certaines structures typiquement atteintes dans la MP (Campabadal et al., 2021). Celles-ci comprennent la capsule interne et externe, les régions olfactives, les voies corticospinales, le lobule temporal supérieur, la corona radiata et les fascicules longitudinaux inférieur et supérieur (Campabadal et al., 2021).

1.3.3 TCSPi avec un TNC léger vs TCSPi sans TNC léger

La majorité des études de neuroimagerie réalisées avec des patients atteints du TCSPi n'ont pas considéré la présence d'un TNC léger. Pourtant, l'amalgame de patients avec et sans TNC risque l'introduction d'une hétérogénéité significative dans la morphologie des cerveaux étudiés. L'étude des particularités anatomiques des patients avec un TNC léger permettrait d'identifier les substrats neuroanatomiques associées aux troubles cognitifs dans le TCSPi. Les quelques études de neuroimagerie réalisées auprès de ce sous-groupe de patients rapportent des atteintes neuroanatomiques et fonctionnelles plus sévères chez les patients avec un TNC léger (Byun, Cha, et al., 2022; Mala et al., 2024; Mattioli et al., 2021; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018; Yoon et al., 2022).

Au plan anatomique, Rahayel et ses collègues ont montré un amincissement du cortex frontal, cingulaire, insulaire, temporal et occipital ainsi qu'une contraction de la surface du putamen et du thalamus chez les

patients avec un TCSPi qui avaient également un TNC léger, lorsque comparés aux patients avec un fonctionnement cognitif normal (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018). Toutefois, plus récemment, une étude ayant utilisé la VBM et la morphométrie déformation (DBM pour *deformation-based morphometry*) ne rapporte aucune différence morphologique entre le cerveau des patients avec ou sans TNC léger (Mala et al., 2024). Certaines variations méthodologiques pourraient expliquer ces résultats divergents. D'abord, les épreuves cognitives et les critères utilisés pour définir le TNC léger différaient. Dans l'étude de 2018, les patients devaient strictement obtenir deux scores inférieurs à -1.5 écart type par rapport à la moyenne dans un ou plusieurs domaines de la cognition (p.ex. 2 scores déficitaires dans le domaine de la mémoire) pour correspondre aux critères du TNC léger. Dans l'étude de 2024, le patient pouvait obtenir 1 seul score sous ce même seuil dans 2 domaines différents de la cognition (p.ex. un score déficitaire dans le domaine de la mémoire et un score déficitaire dans le domaine du langage) afin d'être inclus dans le groupe TNC. De plus, l'écart de la performance au MoCA entre les patients avec et sans TNC était significativement réduite dans l'étude de 2024 par rapport à celle menée en 2018. Ensemble, ces facteurs pourraient expliquer un plus faible contraste entre le cerveau des patients avec et sans TNC léger dans l'étude de Mala.

Au plan fonctionnel, une étude récente a révélé une diminution du métabolisme du glucose dans une région postérieure médiane regroupant le cunéus et le précunéus chez les patients avec un TCSPi qui avaient également avec un TNC léger (Mattioli et al., 2021). Le métabolisme de cette région était corrélé avec celui de plusieurs régions corticales postérieures, incluant une vaste portion des lobes occipitaux, pariétaux et temporaux, mais aussi le thalamus, les noyaux caudés et une région du cortex préfrontal (Mattioli et al., 2021). L'hypométabolisme des régions corticales postérieures converge avec l'identification par IRM fonctionnelle d'une diminution de la connectivité fonctionnelle entre le gyrus angulaire et le cortex occipital chez les patients avec un TCSPi qui ont un TNC léger par rapport aux participants contrôles (Yoon et al., 2022). Finalement, une troisième étude a rapporté une baisse de la connectivité fonctionnelle chez les patients avec un TNC léger entre le noyau basal de Meynert et le cortex occipital latéral et le gyrus lingual par rapport aux participants contrôles (Byun, Cha, et al., 2022). Dans cette étude, la force de la connectivité entre le noyau basal de Meynert et le cortex occipital était associée à la performance en mémoire épisodique verbale (Byun, Cha, et al., 2022). En somme, les patients avec un TCSPi et un TNC léger présentent des patrons anormaux de connectivité fonctionnelle impliquant les régions corticales postérieures.

1.3.4 Méthodes de neuroimagerie par covariance structurelle

Les dernières années ont vu apparaître dans le champ de la neuroimagerie des techniques s'intéressant à la covariance anatomique. Ces techniques visent à étudier la corrélation des propriétés morphologiques de régions cérébrales distinctes. L'intérêt croissant envers ces méthodes provient de l'identification de certains principes sous-tendant la covariance structurelle. Notamment, la morphologie des régions cérébrales structurellement et fonctionnellement connectées tend à covarier (Alexander-Bloch, Giedd, et al., 2013). En guise d'exemple, l'épaisseur corticale des aires postérieures et antérieures du langage dans l'hémisphère gauche covarient fortement (Lerch et al., 2006), de même que le volume des régions impliquées dans la mémoire épisodique telles que l'hippocampe, l'amygdale, le cortex parahippocampique, périhinal, entorhinal et orbitofrontal (Bohbot et al., 2007). À ce jour, les mécanismes biologiques expliquant la covariance anatomique entre les régions interconnectées demeurent spéculatifs. Quelques hypothèses, discutées plus bas, ont néanmoins été avancées au cours des dernières années.

La covariance structurelle peut être évaluée en corrélant une caractéristique morphologique d'intérêt entre différentes régions cérébrales. À ce jour, la plupart des études de covariance structurelle se sont intéressées au volume de la matière grise et à l'épaisseur corticale, mais il est également possible de corréler d'autres variables morphologiques telles que l'aire de surface ou les métriques micro-structurelles de la matière blanche (Alexander-Bloch, Giedd, et al., 2013). Trois approches statistiques principales sont utilisées pour étudier les réseaux de covariance structurelle. L'approche basée sur les régions d'intérêt (*seed-based approach* ou RDIs), l'analyse des composantes principales et la théorie ou l'analyse des graphes. Dans la première approche, la caractéristique morphologique d'une RDI est corrélée avec celle des autres régions du cerveau, ce qui génère une carte de covariance structurelle à l'échelle cérébrale. Les cartes générées à partir de différentes RDIs et/ou dans différents groupes cliniques peuvent ensuite être comparées visuellement afin de montrer une réorganisation des réseaux de covariance. L'analyse des composantes principales (PCA), quant à elle, réduit la covariance inter-régionale à travers le cerveau des participants en un petit nombre de facteurs qui sont plus faciles à visualiser et à interpréter. Les facteurs construits par cette analyse représentent des patrons anatomiques composés de régions hautement inter-corrélées et sont mathématiquement orthogonaux. La première composante explique le plus de variance possible, tandis que les facteurs subséquents tentent d'expliquer la variance résiduelle. Finalement, l'approche des graphes tente de modéliser les patrons de covariance à l'aide de *nœuds* (« nodes ») et des *liens* (« edges »). Les nœuds représentent des régions cérébrales tandis que les

liens représentent les corrélations significatives entre les nœuds. Dans le cadre d'analyses de covariance structurelle, la corrélation entre toutes les paires de nœuds possibles est calculée, puis un seuil est appliqué pour ne conserver que les corrélations les plus significatives, représentant les liens. Ensuite, les propriétés des réseaux ainsi modélisés sont étudiées grâce à plusieurs propriétés mathématiques, telles que le *regroupement*, la *modularité* et l'*efficacité*. Ces analyses permettent de décrire la structure des réseaux. Nonobstant la méthode choisie pour construire un réseau de covariance structurelle, il est à noter que les réseaux sont construits à partir des corrélations inter-régionales calculées au sein d'un échantillon de participants. Ainsi, contrairement à d'autres méthodes, cette méthode ne permet pas d'estimer l'association inter-régionale chez un individu unique (Alexander-Bloch, Raznahan, Bullmore & Geidd, 2013).

1.3.4.1 Bases biologiques de la covariance structurelle

Les mécanismes biologiques qui sous-tendent la covariance structurelle et sa signification ne sont pas encore bien compris. Que capturent les patrons de covariance anatomique ? Que signifient-ils ? Quelques principes gouvernant l'organisation de ces réseaux ont été proposés (Alexander-Bloch, Raznahan, et al., 2013). D'abord, la covariance structurelle est généralement inversement associée à la distance séparant les régions comparées. En d'autres mots, les régions contiguës tendent à covarier plus fortement que les régions distantes (principe de ségrégation). Toutefois, certaines régions éloignées covarient, comme les régions homologues controlatérales et les régions fonctionnellement ou structurellement interconnectées (principe d'intégration) (Alexander-Bloch, Raznahan, et al., 2013; Reid et al., 2017; Yee et al., 2018).

On attribue à la neurobiologiste Carla Shatz la phrase « les neurones qui déchargent ensemble, s'assemblent » (« *neurons that fire together, wire together* »), souvent utilisée pour résumer la théorie de l'apprentissage Hebbien (Hebb, 1949; Shatz, 1992). Selon cette théorie, une augmentation de l'efficacité synaptique peut être engendrée par la stimulation répétée d'un neurone post-synaptique par l'activité d'un neurone présynaptique (Hebb, 1949). Les travaux de Hebb ont permis de jeter les bases de la plasticité cérébrale. On sait maintenant que les décharges entre les neurones induisent une « potentialisation à long terme », soit une altération durable de la force et de la structure de la synapse facilitant la transmission des signaux (Lømo, 2003), ainsi que la formation de nouvelles synapses (Bi & Poo, 1999; Katz & Shatz, 1996). De plus, les neurones en contact par le partage d'une ou plusieurs synapses pourraient bénéficier d'un effet trophique et protecteur mutuel (Burgoyne et al., 1993). En conséquence,

les groupes de neurones connectés les uns aux autres pourraient croître et décroître en synchronie, se reflétant par une covariance du volume des structures cérébrales (Alexander-Bloch, Giedd, et al., 2013). Il a d'ailleurs été montré que de 30 à 40% des régions covariantes sont directement connectées par un faisceau de matière blanche (Gong et al., 2012). D'autres études se sont intéressées à la correspondance de la topographie des réseaux de covariance structurelle avec celle des réseaux de connectivité fonctionnelle au repos (Alexander-Bloch, Raznahan, et al., 2013; Clos et al., 2014; Di et al., 2017; Reid et al., 2017; Seeley et al., 2009). Bien qu'une correspondance significative soit observée entre les réseaux construits, certaines différences importantes les distinguent, soulignant la différence des bases biologiques de ces différentes métriques. Par exemple, la connectivité fonctionnelle de l'insula antérieure évaluée par IRM fonctionnelle est associée à celle d'un ensemble de régions impliquées dans la cognition interne et les processus langagiers et perceptifs, tandis que le réseau de covariance structurelle de cette région montre une association avec les régions impliquées dans la cognition sociale (Clos et al., 2014). La correspondance entre les réseaux de covariance structurelle et les réseaux de connectivité fonctionnelle serait maximale pour certains réseaux de connectivité intrinsèque hautement interconnectés, comme le réseau du mode par défaut, le réseau fronto-pariétal, le réseau sensori-moteur et le réseau visuel (Valk et al., 2020).

D'autre part, une partie importante de la covariance structurelle semble s'expliquer par l'influence de facteurs liés au développement cérébral. Les régions du cerveau qui se développent en synchronie – c'est-à-dire qui croissent à un rythme semblable durant le développement (couplage de maturation) – tendent à covarier dans leur morphologie (Alexander-Bloch, Raznahan, et al., 2013). La corrélation entre la covariance structurelle et le couplage de maturation est d'ailleurs supérieure à celle de la connectivité fonctionnelle avec le couplage de maturation (Alexander-Bloch, Raznahan, et al., 2013). Les auteurs proposent que le développement de la connectivité fonctionnelle dans les régions couplées pourrait participer à la création ou la consolidation de synapses, ce qui pourrait ensuite expliquer la covariance structurelle. En soutien à cette hypothèse, une étude a montré que le développement de la connectivité fonctionnelle entre les régions impliquées dans la reconnaissance faciale corrèle avec le développement de la covariance structurelle entre ces mêmes régions, ainsi qu'avec une amélioration des habiletés de reconnaissance faciale (Shaw et al., 2016). Finalement, l'expression des gènes semble aussi liée à la covariance structurelle. Chez le rat et chez l'humain, les régions qui covarient tendent à avoir un profil d'expression génique similaire (Valk et al., 2020; Yee et al., 2018). En somme, les bases biologiques de la covariance structurelle ne sont pas encore pleinement comprises. En revanche, les relations

morphologiques des régions cérébrales semblent liées au connectome et à l'expression génique et sont altérées dans le vieillissement et les maladies neurodégénératives (Cai et al., 2023).

1.3.4.2 Covariance structurelle dans le vieillissement et les maladies neurodégénératives

Les réseaux de covariance structurelle forment des patrons topographiques dynamiques au cours de la vie (DuPre & Spreng, 2017; Koini et al., 2018; Li et al., 2013; Montembeault et al., 2012; Spreng & Turner, 2013; Zielinski et al., 2010). Généralement, l'intégrité des réseaux de covariance diminue avec le vieillissement. Par exemple, alors que la covariance entre les structures du réseau « mode par défaut » et du réseau attentionnel ventral décline linéairement au cours de la vie, celle du réseau fronto-pariétal, du réseau attentionnel dorsal et du réseau sensorimoteur augmente ou diminue drastiquement durant les deux à trois premières décennies de la vie, se stabilise, et décline en fin de vie (DuPre & Spreng, 2017). L'altération des réseaux de covariance structurelle a également été documentée dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la MP et la DCL (Chou et al., 2015; Guo et al., 2018; Habich et al., 2024; X. Li et al., 2017; Montembeault et al., 2016; Nicastro et al., 2021; Spreng & Turner, 2013; Zhou et al., 2020).

La perte neuronale causée par les maladies neurodégénératives se manifeste éventuellement par une atrophie du parenchyme cérébral observable par l'imagerie cérébrale. Or, la topographie des patrons d'atrophie n'est pas aléatoire : elle recoupe significativement les réseaux fonctionnels au repos et les réseaux de covariance structurelle (Seeley et al., 2009). En d'autres mots, les réseaux fonctionnels et structurels du cerveau humain semblent sélectivement vulnérables aux processus pathologiques sous-tendant les syndromes neurodégénératifs. Une explication plausible de l'atteinte préférentielle des réseaux cérébraux réside dans l'hypothèse de transmission intercellulaire de la neuropathologie dans les maladies neurodégénératives (Peng et al., 2020). Selon cette hypothèse, les protéines ayant subi un changement conformationnel, telle que l'alpha-synucléine, l'amyloïde-beta ou la TDP43, pourraient se transmettre d'un neurone à l'autre via les fentes synaptiques (Peng et al., 2020). La transmission trans-neuronale des neuropathologies pourrait expliquer pourquoi celle-ci se répand préférentiellement à travers les réseaux cérébraux, entraînant éventuellement la mort des neurones et l'atrophie des tissus. Deux études récentes de neuroimagerie montrent que cette hypothèse est plausible dans le TCSPi (Rahayel et al., 2023; Rahayel et al., 2022). La première étude montre que l'amincissement cortical retrouvé dans le TCSPi est plus prononcé dans les réseaux du « mode par défaut » et sensori-moteur, alors que les contractions surfaciques surviennent préférentiellement au sein des régions du réseau visuel

(Rahayel et al., 2023). La deuxième étude montre que les patrons d'atrophie observés dans le TCSPi peuvent être reproduits computationnellement par un modèle utilisant le connectome cérébral et l'expression de deux gènes liés à la synthèse et dégradation de l'alpha-synucléine (Rahayel et al., 2022). Ensemble, ces études supportent l'hypothèse que la transmission trans-neuronale de l'alpha-synucléine à travers les régions cérébrales interconnectées expliquent les patrons d'atrophie dans le TCSPi. En conséquence, la covariance anatomique au sein des réseaux impliqués dans la cognition pourrait être plus altérée chez les individus avec un TCSPi et un TNC léger.

Par ailleurs, les études s'étant intéressées à la covariance structurelle dans les alpha-synucléinopathies sont à ce jour peu nombreuses. En utilisant la théorie des graphes dans un groupe de patients atteints de la DCL, une étude récente montre une vaste détérioration de l'intégrité des réseaux de covariance, ainsi qu'une réorganisation des modules composants le réseau du « mode par défaut » et le réseau attentionnel dorsal (Nicastro et al., 2021). Ces résultats convergent avec ceux d'une étude plus récente montrant une réorganisation globale des modules de covariance dans la DCL (Habich et al., 2024). Chez des groupes de patients atteints de la MP sans antécédents neurologiques ou psychiatriques, des patrons de covariance altérés sont observés parmi les régions cingulaires (Zhou et al., 2020), striatales (Chou et al., 2015) et limbiques (X. Li et al., 2017). Lorsque la MP est accompagnée d'un TCSP, on observe une ségrégation de plusieurs régions situées dans le cervelet, ainsi qu'une augmentation de la covariance entre certaines régions limbiques, fronto-temporales et occipitales par rapport aux patients sans TCSP (Guo et al., 2018). Ces études montrent des altérations de la covariance structurelle se manifestant par une désorganisation des propriétés réseautiques de plusieurs régions corticales et sous-corticales. Dans le TCSPi, Park et ses collègues ont utilisé l'analyse des graphes dans un échantillon composé de 10 patients et ont montré une augmentation de la covariance structurelle des noyaux caudés et du cortex préfrontal (Park et al., 2019). À notre connaissance, aucune étude n'a investigué à ce jour l'intégrité des réseaux de covariance structurelle chez les patients avec un TCSPi ayant un TNC léger.

1.4 Objectifs et hypothèses de recherche

L'objectif général de cette thèse était de mieux comprendre les bases neuroanatomiques associées au TNC léger dans le TCSPi. À cette fin, 52 participants diagnostiqués avec un TCSPi, dont 17 avaient un TNC léger, et 41 participants en santé appariés pour l'âge, le sexe et le niveau d'éducation, ont été recrutés à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Tous ont participé aux deux études de cette thèse. La première a

été publié en 2022 dans la revue *Journal of Parkinson's Disease*, alors que la seconde sera soumise prochainement.

1.4.1 Étude 1

L'objectif de la première étude était de caractériser les bases neuroanatomiques du TNC léger dans le TCSPi à l'aide de techniques complémentaires mesurant la volumétrie et la déformation des structures cérébrales. Des images anatomiques T1 ont été acquises sous le champ magnétique de 3 teslas d'un appareil IRM. Nous avons ensuite utilisé la VBM et la DBM afin de caractériser les patrons d'atrophie de la matière grise et les vecteurs de déformation de la matière grise et blanche dans l'entièreté du cerveau. L'intégrité du volume du tronc cérébral, des noyaux cholinergiques du prosencéphale basal et du corps calleux a également été investiguée en raison de l'importance de ces structures dans la pathophysiologie du TCSPi et le fonctionnement cognitif. Finalement, nous avons corrélé le volume de ces métriques avec des données cognitives et motrices. Nous prédisions que les patients avec un TCSPi qui ont également un TNC léger auraient des patrons d'atrophie plus prononcés que leurs pairs cognitivement sains et les participants contrôles, particulièrement dans les régions frontales et sous-corticales. De plus, nous prédisions que certains changements volumétriques dans le TCSPi seraient corrélés à la performance aux tests cognitifs.

1.4.2 Étude 2

L'objectif de la seconde étude était de caractériser les changements dans les réseaux de covariance structurelle associés au TNC léger dans le TCSPi. Pour ce faire, nous avons utilisé l'approche basée sur les régions d'intérêt (*seed-based approach*) afin de générer les réseaux de covariance structurelle à partir de régions anatomiques impliquées dans les grands réseaux identifiés par connectivité fonctionnelle au repos chez l'humain. Les régions d'intérêt sélectionnées servaient donc de point d'ancrage aux réseaux « mode par défaut », fronto-pariétal, visuel, attentionnel et sensoriel-moteur, qui sont perturbés dans le TCSPi et les synucléinopathies. Ensuite, nous avons comparé l'association structurelle entre ces régions d'intérêt et les autres voxels du cerveau parmi les participants. Nous anticipions une diminution de l'étendue des réseaux de covariance structurelle, ainsi que des altérations plus importantes de l'association structurelle chez les patients avec un TCSPi qui ont un TNC léger par rapport aux patients sans TNC léger et les participants contrôles. Ces altérations seraient plus importantes dans les circuits fronto-striataux, ainsi que dans les régions corticales postérieures.

CHAPITRE 2

ARTICLE 1. COMPREHENSIVE ANALYSIS OF BRAIN VOLUME IN REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

David Rémillard-Pelchat, BSc;^{a,b} Shady Rahayel, PhD;^{a,c} Malo Gaubert, MSc;^{a,b} Ronald B. Postuma, MD, MSc;^{a,d,e} Jacques Montplaisir, MD, PhD;^{a,f} Amélie Pelletier, PhD;^{a,e} Oury Monchi, PhD;^{g,h} Simona Maria Brambati, PhD;^{i,j} Julie Carrier, PhD;^{a,i,j} Jean-François Gagnon, PhD^{a,b,i}

[a] Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

[b] Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, Quebec, Canada

[c] Montreal Neurological Institute and Hospital, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

[d] Department of Neurology, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada

[e] Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada

[f] Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

[g] Department of Radiology, Radio-Oncology, and Nuclear Medicine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

[h] Departments of Clinical Neurosciences, Radiology, and Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

[i] Research Centre, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

[j] Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Running title: Brain volume alterations in iRBD patients with MCI

Contact information of corresponding author:

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

2.1 RÉSUMÉ

CONTEXTE THÉORIQUE : Le trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique ou isolé (TCSPi) est un facteur de risque majeur de développer une synucléinopathie, telle que la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy. Plus du tiers des patients atteints du TCSPi présentent un trouble neurocognitif (TNC) léger, mais les altérations neuroanatomiques spécifiques de ces patients demeurent peu étudiées.

OBJECTIF : La présente étude vise à caractériser les bases neuroanatomiques du TNC léger dans le TCSPi à l'aide de techniques complémentaires mesurant la volumétrie et la déformation des structures cérébrales.

MÉTHODOLOGIE : Cinquante-deux patients atteints du TCSPi, dont 17 avec un TNC léger (33%), ont eu une polysomnographie et des évaluations neuropsychologiques, neurologiques et d'imagerie par résonance magnétique. Le diagnostic de TNC léger reposait sur la présence d'une atteinte subjective de la cognition, de déficits objectifs tels que mesurés lors de l'évaluation neuropsychologique, et d'un fonctionnement quotidien autonome. Quarante et un participants contrôles ont également été inclus dans l'étude. La morphométrie déformation (DBM), la morphométrie voxel-à-voxel (VBM) et des analyses volumétriques du corps calleux et des noyaux cholinergiques du prosencéphale basal ont été réalisées afin de comparer la morphométrie cérébrale entre les groupes de participants. Des régressions multiples ont été réalisées afin d'évaluer l'association entre les variables morphométriques, cognitives (scores z composites) et motrices.

RÉSULTATS : Globalement, les patients avec un TNC léger présentaient des patrons de déformation locale et d'atrophie de la matière grise au sein de régions corticales (insula bilatérale, cortex cingulaire, précunéus, régions frontales et temporales, gyrus angulaire droit, segment mi-postérieur du corps calleux) et sous-corticales (tronc cérébral, corona radiata, noyaux gris centraux, thalamus, amygdale et hippocampe droit) par rapport aux patients sans TNC léger (DBM) et aux participants contrôles (DBM et VBM). Les patients sans TNC léger ne différaient pas significativement des participants contrôles. De plus, la contraction du volume cérébral était associée dans plusieurs régions à une plus faible performance aux tâches attentionnelles, exécutives et visuo-spatiales, ainsi qu'à une sévérité accrue des symptômes moteurs.

CONCLUSION : Cette étude révèle de nouvelles altérations neuroanatomiques chez les patients atteints du TCSPi qui ont également un TNC léger, dont certaines corrélaient avec la performance cognitive. Ces

résultats convergent avec les anomalies structurelles associées aux synucléinopathies avec troubles cognitifs.

Mots clés : Trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP), trouble neurocognitif (TNC) léger, maladie de Parkinson (MP)/syndrome parkinsonien, démence à corps de Lewy (DCL), imagerie par résonance magnétique (IRM).

2.2 ABSTRACT

BACKGROUND: Rapid-eye-movement sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia considered as a major risk factor for synucleinopathies including Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. More than a third of RBD patients have mild cognitive impairment (MCI), but their specific structural brain alterations remain poorly understood.

OBJECTIVE: This study aimed to investigate the local deformation and volume of gray and white matter tissue underlying MCI in RBD.

METHODS: Fifty-two idiopathic RBD patients, including 17 with (33%) and 35 without (67%) MCI, underwent polysomnography, neuropsychological, neurological and magnetic resonance imaging assessments. MCI diagnosis was based on the presence of a subjective complaint, objective cognitive impairment on the neuropsychological battery, and preserved daily functioning. Forty-one healthy controls were also included. Deformation-based morphometry (DBM), voxel-based morphometry (VBM), and regional volume analyses of the corpus callosum and basal forebrain cholinergic cell groups were performed to compare brain morphometry between participants. Multiple regressions models were computed using anatomical, cognitive (composite z score), and motor parameters.

RESULTS: Globally, patients with MCI displayed a widespread pattern of local deformation and volume atrophy in the cortical (bilateral insula, cingulate cortex, precuneus, frontal and temporal regions, right angular gyrus, and mid-posterior segment of the corpus callosum) and subcortical (brainstem, corona radiata, basal ganglia, thalamus, amygdala, and right hippocampus) regions compared to patients without MCI (DBM) or controls (DBM and VBM). Patients without MCI did not significantly differ from controls on any anatomical measure. Moreover, brain deformation (DBM) in patients were associated with lower performance in attention and executive functions, visuospatial abilities, and higher motor symptoms severity.

CONCLUSION: The present study identified novel brain structural alterations in RBD patients with MCI which correlated with poorer cognitive performance. These results are consistent with those reported in patients with synucleinopathies-related cognitive impairment.

Key words: REM Sleep Behavior Disorder (RBD), MCI (mild cognitive impairment), Parkinson's disease (PD)/Parkinsonism, Dementia with Lewy bodies (DLB), MRI (magnetic resonance imaging).

2.3 INTRODUCTION

Rapid-eye-movement sleep behavior disorder (RBD) is an important risk factor for developing Parkinson's disease (PD) or dementia with Lewy bodies (DLB) (Miglis et al., 2021; Postuma et al., 2019). Mild cognitive impairment (MCI) affects more than a third of RBD patients and represents in this population an additional risk factor for developing DLB or PD with cognitive impairment (Arnaldi et al., 2021; Gagnon et al., 2009; Génier Marchand et al., 2017; Miglis et al., 2021). It is therefore essential to better characterize the neuroanatomical bases underlying cognitive impairment in RBD in order to be able to identify and predict the trajectories of patients at risk of neurodegeneration.

In 2018, one magnetic resonance imaging (MRI) study conducted by our group has reported neuroanatomical changes occurring in RBD patients with MCI. Using vertex-based cortical thickness and subcortical shape analyses, thinning in the frontal, cingulate, temporal and occipital cortices, and surface contraction in the putamen, pallidum, and thalamus were found in patients with MCI (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018). Anatomical changes were also associated with poorer cognitive performance (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Bedetti, et al., 2018). For MRI-derived measures of atrophy to eventually qualify as a potential biomarker of cognitive impairment in RBD, a thorough assessment of atrophy is needed. Although the previously used techniques revealed tissue changes in specific structural metrics (i.e., cortical thickness and subcortical shape) and tissue classes (i.e., cortical mantle and subcortical structures), a lack of knowledge remains regarding the comprehensive assessment of the whole-brain volume tissue changes occurring as part of the cognitive-dominant phenotype of RBD.

Voxel-based techniques have been used to map the local gray and white matter tissue volume changes associated with cognitive decline in DLB or PD (Lee et al., 2014; Lee et al., 2010; Miglis et al., 2021; Pan et al., 2013; Xu et al., 2020; Zeighami et al., 2019; Zheng et al., 2019; Zhong et al., 2014), but to date, none has yet been applied to RBD patients with and without MCI. The use of deformation-based morphometry (DBM), a technique that assesses gray and white matter tissue changes based on the shift needed to locally deform a brain to a standard template (Ashburner et al., 1998; Gaser et al., 2001), was recently shown to reveal structural changes that are complementary to what is reported using the more traditional voxel-based morphometry (VBM), generally limited to gray matter investigation (Rahayel et al., 2019). Moreover, tissue changes occurring in the cholinergic basal forebrain and the corpus callosum (CC) have been linked to cognitive decline in PD (Goldman et al., 2017; Ray et al., 2018) or DLB (Nicastro et al., 2021; Whitwell et al., 2007).

In this study, we performed a comprehensive assessment of the whole-brain changes occurring in terms of volume in idiopathic RBD patients with MCI compared to patients without MCI and healthy controls. We used both DBM and VBM to thoroughly characterize the pattern of changes occurring in association with cognitive impairment and next investigated the structural integrity of the brainstem, the cholinergic basal forebrain nuclei and the CC to explore their potential implication in the cognitive abnormalities found in RBD patients. We also investigated the association between measures of atrophy and the presence of cognitive and motor changes in these patients. We hypothesized that RBD patients with MCI would display a more pronounced pattern of brain atrophy as compared to patients without MCI and controls. We also predicted that volumetric changes would be related to cognitive performance in RBD.

2.4 MATERIALS AND METHODS

2.4.1 Participants

Since July 2008, 59 individuals with polysomnography (PSG)-confirmed idiopathic RBD have been recruited at the Center for Advanced Sleep Medicine at the *Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal* (CIUSS-NÎM – HSCM) for a brain MRI studies (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Bedetti, et al., 2018). Exclusion criteria for this study were: 1) diagnosis of parkinsonism, PD or dementia according to published criteria (American Psychiatric Association, 2013; Postuma, Berg, et al., 2015), and 2) a history of stroke, head trauma, EEG abnormalities suggesting epilepsy, chronic obstructive pulmonary disease, claustrophobia, encephalitis or any other neurologic disorder. A group of 41 controls without MCI or RBD has been recruited from the general population through newspaper advertisements or by word of mouth. The same exclusion criteria were applied for controls. All participants underwent one night of PSG recording in the sleep laboratory (except for 11 controls), neurological examination, neuropsychological assessment, and 3-tesla MRI scanning. Study protocols were approved by the university hospital ethic committees (CIUSSS-NÎM – HSCM and CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal – *Comité d'éthique de la recherche vieillissement-neuroimagerie*, Montreal, Canada) and participants provided written informed consent to participate.

2.4.2 PSG and neurological examination

PSG measurements included left and right electrooculograms, submental electromyography and EEG activity during sleep, which was recorded by two standard electrode derivations (C3-A2 and O2-A1). Oral and nasal airflow, thoracic and abdominal wall movements, and pulse oximetry were monitored to document respiratory events. Sleep stages were then scored according to standard criteria (Iber et al., 2007; Montplaisir et al., 2010). REM sleep stage and chin EMG (tonic and phasic) activity during REM sleep were identified and quantified as described previously (Montplaisir et al., 2010). Participants also underwent an extensive neurological examination performed by a movement disorders specialist (R.B.P.), which included administration of the motor examination subscale of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III) to assess the severity of motor symptoms (Fahn, 1987).

2.4.3 Neuropsychological assessment

Three cognitive domains were assessed: (1) attention and executive functions; (2) learning and memory; and (3) visuospatial abilities. Attention and executive functions were assessed with the Digit Span subtest (Wechsler Adult Intelligence Scale-III); Trail Making Test, Part B (time); Stroop Color Word Test III-I contrast score (time and error); verbal semantic fluency; and verbal phonemic fluency. Episodic verbal learning and memory were assessed using the Rey Auditory Verbal Learning Test (sum of trials 1-5, list B, immediate and delayed recalls, and recognition). Visuospatial abilities were assessed using the Rey-Osterrieth Complex Figure (copy), Bells test (omissions), and Block Design subtest (Wechsler Adult Intelligence Scale-III). MCI was diagnosed according to the following criteria: (1) evidence of subjective cognitive complaints observed during semi-structured interview by the patient, spouse or informant, or highlighted by the Cognitive Failures Questionnaire (Broadbent et al., 1982); (2) evidence of objective cognitive impairment, which was defined as a performance below -1.5 standard deviations on at least two tasks within a single cognitive domain or more; (3) preservation of daily functioning; (4) absence of dementia; and (5) cognitive impairment not solely explained by medication or other medical conditions (Gagnon et al., 2009; Génier Marchand et al., 2017). The list of cognitive tests, normative data and criteria used to diagnose MCI have been published previously (Gagnon et al., 2009; Génier Marchand et al., 2017; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018).

2.4.4 Magnetic Resonance Imaging (MRI) acquisition

All participants were scanned at the *Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle – Institut universitaire de gériatrie de Montréal* (Canada). The acquisitions were performed on a 3T MRI scanner MAGNETOM Trio Tim system equipped with a 12-channel head matrix coil (Siemens, Erlangen, Germany). High-resolution, T1-weighted, 3D anatomical whole-brain images were acquired using a magnetization-prepared rapid acquisition with gradient-echo (MPRAGE) sequence with the following parameters: TR = 2.3 s, TE = 2.91 ms, flip angle = 9°, matrix = 256x240 mm, 160 slices and in-plane resolution = 1x1 mm².

2.4.5 Morphometric analyses

2.4.5.1 VBM and DBM

Anatomical images were processed using Computational Anatomy Toolbox (CAT12, Jena University Hospital, Germany; release 1254) in SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK; release 6906). The processing for VBM included spatial registration to the IXI555 MNI152 reference template using

the DARTEL method, tissue classification into gray matter (GM), white matter (WM) and cerebrospinal fluid, and bias correction of intensity non-uniformities. The transformations of each voxel from the native to the template space (i.e., Jacobian determinants) were calculated during the normalization. The individual normalized GM maps were then modulated by this Jacobian determinant to correct for normalization processing. Finally, modulated normalized GM maps were smoothed with an 8-mm full width at half maximum (FWHM) kernel. To restrict our analyses to GM regions, we used a GM mask calculated by thresholding the mean of GM maps of all participants at 0.3. Total intracranial volume was also calculated using the SPM Tissue Volumes Utility.

DBM is based on the Jacobian Determinant calculated during the VBM normalization process (Gaser et al., 2001). For each voxel, a value between -1 (contraction) and 1 (expansion) was assigned on individual Jacobian maps. These Jacobian maps were also smoothed with an 8-mm FWHM kernel. Thus, a mask of GM and WM encompassing the whole brain was computed by thresholding the mean of GM and WM maps of all participants at 0.3, which were subsequently overlapped. Only voxels which yielded a non-zero value were included in the analysis mask.

2.4.5.2 Region-of-interest analysis

Three different region-of-interest (ROI) analyses were performed. First, the basal forebrain was subdivided into four distinct regions, namely the Ch1-2-3 and the Ch4 groups in each hemisphere, using the SPM Anatomy Toolbox (Eickhoff et al., 2005). The segmentation was performed on VBM maps using the atlas from Zaborszky et al. (2008) based on digitized histological sections of ten post-mortem brains of middle-aged to older healthy subjects. The Ch1, Ch2, and Ch3 groups were considered altogether in this atlas, due to the difficulty of delineating these nuclei groups separately. Second, we investigated the volume of five subdivisions of the CC. Every individual T1-weighted scan was first processed using FreeSurfer (version 5.3.0), which included removal of nonbrain tissue, Talairach transformation, segmentation of white matter and deep gray matter volumetric structures, intensity normalization, and cortical reconstruction (Dale et al., 1999; Reuter et al., 2012). Resulting volumetric and cortical maps were carefully inspected and manually corrected by two trained operators (S.R. and M.G.). The `mri_cc` script (Fischl et al., 2002) was then used on the individual subcortical volumetric maps to automatically segment and label the CC into five separate subdivisions, namely the anterior, mid-anterior, central, mid-posterior, and posterior subdivisions, yielding volume values for each subsection as well as for the total CC. Note that the default parameters of the script yield subdivisions that are equally spaced in terms of distance along the primary

eigendirection of the CC. Finally, we performed an a priori complementary ROI analysis on the brainstem using GM and WM DBM maps, given the importance of this structure in synucleinopathy pathology. Hence, a brainstem mask fitting our population was obtained by calculating the logical disjunction of the previously described GM and WM mask used for DBM with the brainstem extracted from Hammersmith' brain atlas (Hammers et al., 2003).

2.4.6 Statistical analysis

2.4.6.1 Demographic and clinical variables

Statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics, version 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Between-group differences for continuous variables were accordingly assessed with either one-way analysis of variance (ANOVA) or the Kruskal-Wallis' H test. Pairwise comparisons for continuous variables were investigated with either Student t tests or Mann-Whitney U tests. A Fisher-Freeman-Halton exact test of independence and χ^2 tests were conducted to assess differences on categorical variables. Finally, a cognitive composite score was calculated for each cognitive domain, by averaging the z scores obtained on the individual tasks composing each domain (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018).

2.4.6.2 Morphometric analyses

The presence of structural differences in DBM (GM and WM and brainstem mask) and VBM (GM only) was investigated between controls, RBD patients with MCI, and RBD patients without MCI, using voxel-wise general linear modeling (GLM) in SPM12. Voxel-wise multiple regression models were used to assess potential associations between morphometric data (DBM and VBM, separately) and measures of attention and executive functions, learning and memory, visuospatial functions, and motor symptoms (UPDRS-III) in the RBD group as a whole. Age, sex, and years of education were added as confounding factors in all models. Total intracranial volume was also added as a confounder for VBM analyses. All results were considered significant at $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons (family-wise error, FWE) using the threshold-free cluster enhancement algorithm (Smith & Nichols, 2009), with 5,000 permutations.

To investigate group-wise differences in volume of the whole CC, an ANCOVA was performed. To control for head size, all volumes were divided by the total intracranial volume calculated by the SPM Tissue Volumes Utility, which provides slightly superior estimates of intracranial volume in SPM 12.0 compared to Freesurfer 5.3.0 (Malone et al., 2015). Age, sex, and years of education were entered as covariates.

Additionally, MANCOVAs were performed to test for group differences on combined CC subsections and Ch1-4 region volumes while controlling for the same variables. ANCOVAs were subsequently performed as post-hoc tests to assess the between-group effects on CC segments or Ch1-4 regions, and false-discovery rate (FDR) post-hocs were used to assess significant contrasts. Partial Pearson correlations or Spearman's rank-order correlations (when distribution was not normal) controlling for age, sex and years of education were performed in the RBD group between significant CC segments and Ch1-4 volume, and cognitive and motor scores.

2.5 RESULTS

2.5.1 Demographic and clinical data

Of the initial cohort, 7 RBD patients were excluded (six due to parkinsonism at the neurological examination and one due to MRI artefacts). Therefore, a total of 52 patients and 41 controls were included in the study (Table 1). Among the RBD group, 17 (33%) were diagnosed with MCI. There were no significant differences between groups regarding age, years of education, or handedness. Moreover, the two RBD subgroups did not differ for RBD duration and the severity of motor symptoms. The proportion of male was higher in RBD patients without MCI than controls. Moreover, as expected, patients with MCI scored significantly lower in the three cognitive domains and on the MoCA (24.0 ± 3.2) compared to patients without MCI (27.0 ± 2.0) and controls (27.9 ± 1.4).

2.5.2 MRI

2.5.2.1 DBM

RBD with MCI vs RBD without MCI

Patients with MCI showed tissue contraction in the pallidum and thalamus, the posterior cingulate cortex and precuneus, and in the corona radiata near the left central sulcus as compared to patients without MCI (Table 2; Figure 1). The internal capsule and the midbrain (including red nuclei and substantia nigra) were also contracted in patients with MCI. Pairwise comparisons of brainstem masks revealed an extended cluster of contracted voxels in the midbrain, extending caudally in the pons. No volume expansions were found.

RBD with MCI vs controls

Patients with MCI had widespread tissue contraction spanning the whole cortex that was particularly prominent for the middle frontal gyrus, the insula, and the superior occipital cortex (Table 2; Figure 1). Subcortical areas also showed significant tissue contraction, including the bilateral putamen, pallidum, thalamus, amygdala, and the right hippocampus. The WM also showed significant areas of tissue contraction across the brain and the midbrain. Comparisons of brainstem masks highlighted two clusters of contraction, one covering most of the midbrain and extending to the superior portion of the pons, the other located at the ventral ponto-medullary junction. No volume expansions were found.

RBD without MCI vs controls

Patients without MCI showed no significant brain deformation.

2.5.2.2 VBM

In comparison to controls, patients with MCI showed a decrease in GM in the bilateral frontal and temporal lobes, insula, basal ganglia (caudate nuclei, putamen and pallidum), and amygdala, the right hippocampus, medial frontal cortex, right anterior cingulate cortex and right angular gyrus (Table 2; Figure 1). No significant volume differences were found between the two patient subgroups, or between patients without MCI and controls. Finally, no volume increases were found in patients.

2.5.2.3 CC volumetry

One control subject and one patient without MCI were rejected for CC analyses after Freesurfer processing due to poor segmentation. Therefore, a total of 51 RBD patients and 40 controls were included in the statistical model. Between-group differences were found on the combined CC subsections (Table 3). Between-groups effect was significant for the mid-posterior segment, patients with MCI having a lower mid-posterior volume compared to those without MCI. A trend was also observed in the mid-posterior segment between RBD patients with MCI and controls ($p=0.055$). The ANCOVA testing for the whole CC volume found no significant between-group differences.

2.5.2.4 Basal forebrain Ch1-4 regions

No significant between-group differences were found for the Ch1-3 and Ch4 regions (Table 3). However, exploratory analyses using separate ANCOVAs revealed that the volume of the left Ch4 cell group was lower in patients with MCI compared to controls.

2.5.3 Regression analyses

Results of regressions are presented in Table 2 and Figure 2. DBM analyses revealed that poorer performance in attention and executive functions was associated with brain contraction in the midbrain and insula, extending to regions of the internal capsule, putamen, pallidum, thalamus, orbitofrontal cortex and anterior part of the right temporal lobe. Poorer visuospatial performance was associated with a cluster of contraction located in the left superior colliculus. Moreover, more severe motor symptoms (UPDRS-III) was associated with contraction in the anterior cingulate cortex, middle frontal gyrus and superior parietal

lobule. Contracted regions also encompassed the midbrain, internal capsule, thalamus, caudate nucleus, genu and body of the CC, and regions of the frontal, temporal and parietal lobes. No significant results were found for the VBM, CC (ROI) and Ch1-4 analyses, or with the learning and memory domain.

2.6 DISCUSSION

In the current study, we performed analyses of local brain deformation and volume to investigate the GM and WM tissue alterations related to MCI in RBD. We found that the presence of MCI in patients is associated with more severe and extensive cortical and subcortical tissue loss as compared to both patients without MCI and controls. RBD patients without MCI did not show any significant structural alterations as compared to controls. In RBD, brain contractions were associated with poorer performance in specific cognitive domains. Together with previous results from a study on the same cohort, which focused on cortical thickness and subcortical shape (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018), the results of the present study show that patients with MCI have more pronounced neurodegeneration than patients without MCI. This is in line with previous findings that this specific population is at higher risk of conversion to DLB or PD with cognitive impairment, (Arnaldi et al., 2021; Gagnon et al., 2009; Génier Marchand et al., 2017; Miglis et al., 2021) and should be followed more closely to provide early intervention.

MCI is present in more than one third of idiopathic RBD patients (Arnaldi et al., 2021; Gagnon et al., 2009; Génier Marchand et al., 2017; Miglis et al., 2021). The presence of MCI in RBD associates with a more severe phenotype and with higher risk of developing DLB and PD with cognitive impairment (Génier Marchand et al., 2017). To our knowledge, only one MRI study on the same cohort has looked at the association between MCI and the MRI structural brain changes in this population, reporting widespread thinning in the frontal, cingulate, temporal and occipital cortices and surface contractions in the putamen, pallidum, and thalamus in the presence of MCI (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018). The current study focused on volumetric changes over the whole brain and found a pattern of local volume contractions and reductions in some of the previously reported regions, but also in other cortical and subcortical regions, including the precuneus, caudate nuclei, amygdala, corona radiata, midbrain, right hippocampus and mid-posterior segment of the CC. A few functional neuroimaging studies have investigated brain changes related to MCI in RBD. A recent study using ^{123}I -FP-CIT-SPECT showed that patients with MCI had reduced dopamine active transporter binding in the putamen and caudate compared to patients with normal cognition (Arnaldi et al., 2021). This is consistent with our results showing volume contraction of the midbrain (versus patients without MCI and controls) and atrophy of both the putamen and caudate nuclei (versus controls) in patients with MCI, which suggests a link between functional and structural anomalies of the nigro-striatal pathway. Another SPECT study using (99mc) Tc-Ethylene Cysteinate Dimer showed that RBD patients with MCI had cerebral hypoperfusion in the frontal,

temporal, parietal and occipital cortices, and hyperperfusion in the right hippocampus, parahippocampal gyrus, putamen and left paracentral (Vendette et al., 2012), which overlap with several atrophied regions reported in the present study. Globally, RBD patients with MCI undergo extensive structural and functional brain alterations.

A few studies have performed VBM in RBD cohorts without considering the presence of MCI, reporting GM changes in the hippocampus, cerebellum, pons, parahippocampal region and frontal lobes, overlapping with several regions altered in the patients with MCI of the present study as compared to controls (Hanyu et al., 2012; Rahayel et al., 2015; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Bedetti, et al., 2018; Scherfler et al., 2011). The results of the present study suggest that earlier findings could be partially explained by the inclusion of patients with MCI in their RBD population. However, we cannot exclude that brain volumetric differences exist between RBD patients without MCI and controls, and future studies with larger sample size should be performed.

The presence of MCI in RBD is a major risk factor for conversion to a synucleinopathy, especially for developing DLB or PD with cognitive impairment (Miglis et al., 2021; Postuma et al., 2019). Results of previous studies on prodromal stage and formal DLB and PD with cognitive impairment show a clear topographical overlap with the pattern of brain atrophy reported in the present study. First, neuroimaging studies of the prodromal stage of DLB have identified structural anomalies in this population, most consistently found in the insula and medial frontal gyrus (Durcan et al., 2019). A recent study, using DBM, identified a pattern of brain atrophy among RBD patients predicting the development of DLB, which included atrophy in the basal ganglia, thalamus, corona radiata, amygdala, fronto-temporal GM and expansion of the cerebrospinal fluid-filled spaces (Rahayel et al., 2021). PD patients with MCI, who are at higher risk of dementia, show GM atrophy of the left anterior insula, according to a meta-analysis of 20 VBM studies (Zheng et al., 2019). Moreover, the presence of RBD in PD is associated with a more severe clinical phenotype and with increased risk of MCI and dementia (Anang et al., 2014; Gagnon et al., 2009). A few neuroimaging studies have investigated structural changes in PD with RBD using VBM (Ford et al., 2013; García-Lorenzo et al., 2013; Kim et al., 2016; Lim et al., 2016; Rahayel et al., 2019; Salsone et al., 2014), DBM (Boucetta et al., 2016; Rahayel et al., 2019), and surface-based cortical thinning (Rahayel et al., 2019), and found more severe brain alterations in this specific population compared to PD patients without RBD. In DLB or PD with dementia, studies have reported GM atrophy mainly in the insular cortices, temporal lobes and lenticular nuclei (Zhong et al., 2014), or in the medial temporal lobes and basal ganglia,

respectively (Pan et al., 2013). The similarity in the pattern of neurodegeneration observed between RBD patients with MCI and individuals diagnosed with synucleinopathies with cognitive impairment could reflect the high probability of conversion of RBD patients with MCI towards DLB or PD with cognitive impairment.

The present study explored the tissue volumes of the CC and cholinergic basal forebrain cell groups, given their importance in the manifestation of cognitive functions in PD (Goldman et al., 2017; Ray et al., 2018). The present study found volume reduction of the mid-posterior segment of the CC and a trend toward atrophy of the left Ch4 region in patients with MCI. Structural anomalies of the CC (including in the mid-posterior segment) were reported in PD with cognitive impairment (Bledsoe et al., 2018; Goldman et al., 2017), PD with RBD (Ansari et al., 2017), and in DLB (Bozzali et al., 2005) patients. The Ch4 cell group contains the nucleus basalis of Meynert, which provides the principal source of cholinergic innervation to the cerebral cortex and amygdala (Mesulam, Mufson, Wainer, et al., 1983). Structural anomalies of the nucleus basalis of Meynert (substantia innominata and posterior subdivision of the nucleus, Ch4p) have been linked to cognitive impairment in PD (Lee et al., 2014; Ray et al., 2018), and have been reported in DLB (Whitwell et al., 2007). Our exploratory analyses suggest that this may also be the case in RBD patients with MCI. Longitudinal studies would be required to better comprehend and predict pathological trajectories of the prodromal phase of synucleinopathies-related cognitive impairment in RBD.

Finally, regression analyses were conducted between MRI metrics and two markers of neurodegeneration, namely cognitive and motor symptoms (Miglis et al., 2021). Lower performance in attention and executive functions was associated notably with clusters of contracted GM and WM in the midbrain, lenticular nuclei, thalamus and orbitofrontal cortex. In a previous study with the same cohort focusing on cortical thickness in RBD, an association was reported between poorer attention and executive functions with thinning in the frontal regions (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018). These results may reflect the implication of the fronto-striatal brain circuit in attention and executive functions, as is the case in PD (Dagher et al., 2001). Another association was found between poorer visuospatial performance and contraction of the left superior colliculus. The superior colliculi are involved in spatial attention (Krauzlis et al., 2013), and demonstrate signs of degeneration in DLB and PD (Erskine et al., 2017; Moro et al., 2020). Finally, more severe motor symptoms as measured by the UPDRS-III scores were associated with contraction in several cortical and subcortical regions implicated in motor functions. These results are in line with previous studies, which have reported associations between cognitive and motor

performance and cortical thinning (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Bedetti, et al., 2018) or abnormal functional activation (Byun et al., 2020) in RBD, and provide evidence that cognitive and motor symptoms of RBD could arise from the disruption of both cortico-cortical and cortico-subcortical circuits.

Some limitations should be noted in this study. First, there are currently no standard diagnostic criteria for MCI in RBD. We opted for a 3-domain solution, which previously proved effective in detecting structural brain anomalies associated with MCI in RBD (Gagnon et al., 2009; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018; Vendette et al., 2012). Also, the cross-sectional design and the absence of DAT scan employed in the present study limits the interpretability of morphological data obtained. Indeed, the pattern of atrophy found in patients with MCI as compared to patients without MCI and controls could reflect the possibility that they are further along the process of conversion towards an overt neurodegenerative disorder. The longitudinal follow-up of a large sample of RBD patients will shed light on the structural abnormalities associated with progression toward DLB or PD. Finally, since DBM does not inform on the specific brain networks altered in contracted regions, future studies should more closely investigate diffusion-weighted metrics and functional or structural brain connectivity to better understand the pathophysiology of cognitive impairment in RBD.

Acknowledgments and sources of support

This study and authors were funded by the Canadian Institutes of Health Research (RBP, JM, OM, JC, JFG), the Fonds de recherche du Québec – Santé (JFG) and W. Garfield Weston Foundation (RBP, JM, JFG). DRP received grants from the Fonds de recherche du Québec – Santé and Parkinson Canada. SR received a scholarship from the Fonds de recherche du Québec – Santé. RBP received personal compensation for travel, speaker fees, and consultation from Biotie, Biogen, Boehringer-Ingelheim, Roche, and Teva Neurosciences, outside the submitted work. JM received personal compensation for consultancy services from Takeda, Merck, Paldin and Eisai outside the submitted work. He also holds a Canada Research Chair in Sleep Medicine. JFG holds a Canada Research Chair in Cognitive Decline in Pathological Aging.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to report.

2.7 REFERENCES

- Anang, J. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Romenets, S. R., Latreille, V., Panisset, M., Montplaisir, J., & Postuma, R. B. (2014). Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*, *83*(14), 1253-1260. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000842>
- Ansari, M., Rahmani, F., Dolatshahi, M., Pooyan, A., & Aarabi, M. H. (2017). Brain pathway differences between Parkinson's disease patients with and without REM sleep behavior disorder. *Sleep Breath*, *21*(1), 155-161. <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1435-8>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (Vol. 5). American psychiatric association Washington, DC.
- Arnaldi, D., Chincarini, A., De Carli, F., Famà, F., Girtler, N., Brugnolo, A., Pardini, M., Massa, F., Meli, R., Schenone, C., Bauckneht, M., Morbelli, S., & Nobili, F. (2021). The fate of patients with REM sleep behavior disorder and mild cognitive impairment. *Sleep Med*, *79*, 205-210. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.02.011>
- Ashburner, J., Hutton, C., Frackowiak, R., Johnsrude, I., Price, C., & Friston, K. (1998). Identifying global anatomical differences: deformation-based morphometry. *Hum Brain Mapp*, *6*(5-6), 348-357. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1998\)6:5/6<#x0003c;348::AID-HBM4<#x0003e;3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1998)6:5/6<#x0003c;348::AID-HBM4<#x0003e;3.0.CO;2-P)
- Bledsoe, I. O., Stebbins, G. T., Merkitich, D., & Goldman, J. G. (2018). White matter abnormalities in the corpus callosum with cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, *91*(24), e2244-e2255. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000006646>
- Boucetta, S., Salimi, A., Dadar, M., Jones, B. E., Collins, D. L., & Dang-Vu, T. T. (2016). Structural Brain Alterations Associated with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease. *Sci Rep*, *6*, 26782. <https://doi.org/10.1038/srep26782>
- Bozzali, M., Falini, A., Cercignani, M., Baglio, F., Farina, E., Alberoni, M., Vezzulli, P., Olivetto, F., Mantovani, F., Shallice, T., Scotti, G., Canal, N., & Nemni, R. (2005). Brain tissue damage in dementia with Lewy bodies: an in vivo diffusion tensor MRI study. *Brain*, *128*(Pt 7), 1595-1604. <https://doi.org/10.1093/brain/awh493>
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., FitzGerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br J Clin Psychol*, *21*(1), 1-16. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1982.tb01421.x>
- Byun, J. I., Kim, H. W., Kang, H., Cha, K. S., Sunwoo, J. S., Shin, J. W., Moon, J., Lee, S. T., Jung, K. H., Chu, K., Kim, M., Shin, W. C., Lee, D. S., Schenck, C. H., Lee, S. K., & Jung, K. Y. (2020). Altered resting-state thalamo-occipital functional connectivity is associated with cognition in isolated rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med*, *69*, 198-203. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.01.010>
- 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*(Pt 5), 1020-1032. <https://doi.org/10.1093/brain/124.5.1020>

- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9(2), 179-194. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>
- Durcan, R., Donaghy, P., Osborne, C., Taylor, J. P., & Thomas, A. J. (2019). Imaging in prodromal dementia with Lewy bodies: Where do we stand? *Int J Geriatr Psychiatry*, 34(5), 635-646. <https://doi.org/10.1002/gps.5071>
- Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K., & Zilles, K. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*, 25(4), 1325-1335. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.034>
- Erskine, D., Thomas, A. J., Taylor, J. P., Savage, M. A., Attems, J., McKeith, I. G., Morris, C. M., & Khundakar, A. A. (2017). Neuronal Loss and A-Synuclein Pathology in the Superior Colliculus and Its Relationship to Visual Hallucinations in Dementia with Lewy Bodies. *Am J Geriatr Psychiatry*, 25(6), 595-604. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.01.005>
- Fahn, S. (1987). Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent developments in Parkinson's disease*, 153-163.
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., & Dale, A. M. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), 341-355. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00569-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00569-x)
- Ford, A. H., Duncan, G. W., Firbank, M. J., Yarnall, A. J., Khoo, T. K., Burn, D. J., & O'Brien, J. T. (2013). Rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease: magnetic resonance imaging study. *Mov Disord*, 28(6), 832-836. <https://doi.org/10.1002/mds.25367>
- Gagnon, J. F., Vendette, M., Postuma, R. B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 66(1), 39-47. <https://doi.org/10.1002/ana.21680>
- García-Lorenzo, D., Longo-Dos Santos, C., Ewencyk, C., Leu-Semenescu, S., Gallea, C., Quattrocchi, G., Pita Lobo, P., Poupon, C., Benali, H., Arnulf, I., Vidailhet, M., & Lehericy, S. (2013). The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease. *Brain*, 136(Pt 7), 2120-2129. <https://doi.org/10.1093/brain/awt152>
- Gaser, C., Nenadic, I., Buchsbaum, B. R., Hazlett, E. A., & Buchsbaum, M. S. (2001). Deformation-based morphometry and its relation to conventional volumetry of brain lateral ventricles in MRI. *Neuroimage*, 13(6 Pt 1), 1140-1145. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0771>
- Goldman, J. G., Bledsoe, I. O., Merkitich, D., Dinh, V., Bernard, B., & Stebbins, G. T. (2017). Corpus callosal atrophy and associations with cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 88(13), 1265-1272. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003764>
- Génier Marchand, D., Montplaisir, J., Postuma, R. B., Rahayel, S., & Gagnon, J. F. (2017). Detecting the Cognitive Prodrome of Dementia with Lewy Bodies: A Prospective Study of REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, 40(1). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw014>

- Hammers, A., Allom, R., Koeppe, M. J., Free, S. L., Myers, R., Lemieux, L., Mitchell, T. N., Brooks, D. J., & Duncan, J. S. (2003). Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp*, *19*(4), 224-247. <https://doi.org/10.1002/hbm.10123>
- Hanyu, H., Inoue, Y., Sakurai, H., Kanetaka, H., Nakamura, M., Miyamoto, T., Sasai, T., & Iwamoto, T. (2012). Voxel-based magnetic resonance imaging study of structural brain changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*, *18*(2), 136-139. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.08.023>
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications* (1st ed ed.). American Academy of Sleep Medicine.
- Kim, H. J., Im, H. K., Kim, J., Han, J. Y., de Leon, M., Deshpande, A., & Moon, W. J. (2016). Brain Atrophy of Secondary REM-Sleep Behavior Disorder in Neurodegenerative Disease. *J Alzheimers Dis*, *52*(3), 1101-1109. <https://doi.org/10.3233/jad-151197>
- Krauzlis, R. J., Lovejoy, L. P., & Zénon, A. (2013). Superior colliculus and visual spatial attention. *Annu Rev Neurosci*, *36*, 165-182. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170249>
- Lee, J. E., Cho, K. H., Song, S. K., Kim, H. J., Lee, H. S., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2014). Exploratory analysis of neuropsychological and neuroanatomical correlates of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *85*(1), 7-16. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305062>
- Lee, J. E., Park, B., Song, S. K., Sohn, Y. H., Park, H. J., & Lee, P. H. (2010). A comparison of gray and white matter density in patients with Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies using voxel-based morphometry. *Mov Disord*, *25*(1), 28-34. <https://doi.org/10.1002/mds.22858>
- Lim, J. S., Shin, S. A., Lee, J. Y., Nam, H., Lee, J. Y., & Kim, Y. K. (2016). Neural substrates of rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *23*, 31-36. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.11.027>
- Malone, I. B., Leung, K. K., Clegg, S., Barnes, J., Whitwell, J. L., Ashburner, J., Fox, N. C., & Ridgway, G. R. (2015). Accurate automatic estimation of total intracranial volume: a nuisance variable with less nuisance. *Neuroimage*, *104*, 366-372. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.034>
- Mesulam, M. M., Mufson, E. J., Wainer, B. H., & Levey, A. I. (1983). 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)
- Miglis, M. G., Adler, C. H., Antelmi, E., Arnaldi, D., Baldelli, L., Boeve, B. F., Cesari, M., Dall'Antonia, I., Diederich, N. J., Doppler, K., Dušek, P., Ferri, R., Gagnon, J. F., Gan-Or, Z., Hermann, W., Högl, B., Hu, M. T., Iranzo, A., Janzen, A.,...Oertel, W. H. (2021). Biomarkers of conversion to α -synucleinopathy in isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. *Lancet Neurol*, *20*(8), 671-684. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00176-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00176-9)

- Montplaisir, J., Gagnon, J. F., Fantini, M. L., Postuma, R. B., Dauvilliers, Y., Desautels, A., Rompré, S., & Paquet, J. (2010). Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 25(13), 2044-2051. <https://doi.org/10.1002/mds.23257>
- Moro, E., Bellot, E., Meoni, S., Pelissier, P., Hera, R., Dojat, M., & Coizet, V. (2020). Visual Dysfunction of the Superior Colliculus in De Novo Parkinsonian Patients. *Ann Neurol*, 87(4), 533-546. <https://doi.org/10.1002/ana.25696>
- 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>
- Pan, P. L., Shi, H. C., Zhong, J. G., Xiao, P. R., Shen, Y., Wu, L. J., Song, Y. Y., He, G. X., & Li, H. L. (2013). Gray matter atrophy in Parkinson's disease with dementia: evidence from meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Neurol Sci*, 34(5), 613-619. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1250-3>
- 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. *Mov Disord*, 30(12), 1591-1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Postuma, R. B., Iranzo, A., Hu, M., Högl, B., Boeve, B. F., Manni, R., Oertel, W. H., Arnulf, I., Ferini-Strambi, L., Puligheddu, M., Antelmi, E., Cochen De Cock, V., Arnaldi, D., Mollenhauer, B., Videnovic, A., Sonka, K., Jung, K. Y., Kunz, D., Dauvilliers, Y.,...Pelletier, A. (2019). Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*, 142(3), 744-759. <https://doi.org/10.1093/brain/awz030>
- Rahayel, S., Gaubert, M., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Carrier, J., Monchi, O., Rémillard-Pelchat, D., Bourgouin, P. A., Panisset, M., Chouinard, S., Joubert, S., & Gagnon, J. F. (2019). Brain atrophy in Parkinson's disease with polysomnography-confirmed REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 42(6). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz062>
- Rahayel, S., Montplaisir, J., Monchi, O., Bedetti, C., Postuma, R. B., Brambati, S., Carrier, J., Joubert, S., Latreille, V., Jubault, T., & Gagnon, J. F. (2015). Patterns of cortical thinning in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 30(5), 680-687. <https://doi.org/10.1002/mds.25820>
- Rahayel, S., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Bedetti, C., Brambati, S., Carrier, J., Monchi, O., Bourgouin, P. A., Gaubert, M., & Gagnon, J. F. (2018). Abnormal Gray Matter Shape, Thickness, and Volume in the Motor Cortico-Subcortical Loop in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Association with Clinical and Motor Features. *Cereb Cortex*, 28(2), 658-671. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx137>
- Rahayel, S., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Génier Marchand, D., Escudier, F., Gaubert, M., Bourgouin, P. A., Carrier, J., Monchi, O., Joubert, S., Blanc, F., & Gagnon, J. F. (2018). Cortical and subcortical gray matter bases of cognitive deficits in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 90(20), e1759-e1770. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005523>

- Rahayel, S., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Mišić, B., Tremblay, C., Vo, A., Lewis, S., Matar, E., Ehgoetz Martens, K., Blanc, F., Yao, C., Carrier, J., Monchi, O., Gaubert, M., Dagher, A., & Gagnon, J. F. (2021). A Prodromal Brain-Clinical Pattern of Cognition in Synucleinopathies. *Ann Neurol*, *89*(2), 341-357. <https://doi.org/10.1002/ana.25962>
- 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>
- Reuter, M., Schmansky, N. J., Rosas, H. D., & Fischl, B. (2012). Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage*, *61*(4), 1402-1418. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.084>
- Salsone, M., Cerasa, A., Arabia, G., Morelli, M., Gambardella, A., Mumoli, L., Nisticò, R., Vescio, B., & Quattrone, A. (2014). Reduced thalamic volume in Parkinson disease with REM sleep behavior disorder: volumetric study. *Parkinsonism Relat Disord*, *20*(9), 1004-1008. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.06.012>
- Scherfler, C., Frauscher, B., Schocke, M., Iranzo, A., Gschliesser, V., Seppi, K., Santamaria, J., Tolosa, E., Högl, B., & Poewe, W. (2011). White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Ann Neurol*, *69*(2), 400-407. <https://doi.org/10.1002/ana.22245>
- Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage*, *44*(1), 83-98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.061>
- Vendette, M., Montplaisir, J., Gosselin, N., Soucy, J. P., Postuma, R. B., Dang-Vu, T. T., & Gagnon, J. F. (2012). Brain perfusion anomalies in rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment. *Mov Disord*, *27*(10), 1255-1261. <https://doi.org/10.1002/mds.25034>
- Whitwell, J. L., Weigand, S. D., Shiung, M. M., Boeve, B. F., Ferman, T. J., Smith, G. E., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Benarroch, E. E., Josephs, K. A., & Jack, C. R., Jr. (2007). Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. *Brain*, *130*(Pt 3), 708-719. <https://doi.org/10.1093/brain/awl388>
- Xu, X., Han, Q., Lin, J., Wang, L., Wu, F., & Shang, H. (2020). Grey matter abnormalities in Parkinson's disease: a voxel-wise meta-analysis. *Eur J Neurol*, *27*(4), 653-659. <https://doi.org/10.1111/ene.14132>
- 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>
- Zeighami, Y., Fereshtehnejad, S. M., Dadar, M., Collins, D. L., Postuma, R. B., Mišić, B., & Dagher, A. (2019). A clinical-anatomical signature of Parkinson's disease identified with partial least squares and magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, *190*, 69-78. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.050>

Zheng, D., Chen, C., Song, W., Yi, Z., Zhao, P., Zhong, J., Dai, Z., Shi, H., & Pan, P. (2019). Regional gray matter reductions associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Behav Brain Res*, *371*, 111973.

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111973>

Zhong, J., Pan, P., Dai, Z., & Shi, H. (2014). Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in dementia with Lewy bodies. *Eur J Radiol*, *83*(10), 1870-1874.

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.06.014>

2.8 TABLES

Tableau 2.1 Demographic and clinical characteristics of patients

Variable	Controls	RBD-nMCI	RBD-MCI	<i>p</i> value	Post hoc tests
Age, y	63.2 (8.2)	64.4 (7.2)	67.9 (4.4)	0.089 ^a	
Men, n (%)	25 (61)	30 (86)	12 (71)	0.039 ^b	RBD-nMCI > controls (0.016 ^c)
Education, yrs	14.6 (4.1)	14.2 (3.5)	12.1 (3.8)	0.068 ^a	
Handedness, % right-hander	98	94	100	0.243 ^b	
RBD duration (symptoms onset), yrs	-	11.2 (11.3)	12.6 (13.3)	0.633 ^d	
RBD duration (PSG diagnosis), yrs	-	1.6 (2.2)	1.6 (2.1)	0.696 ^d	
UPDRS-III, total	-	3.5 (2.5)	5.5 (4.9)	0.149 ^d	
MoCA score, /30	27.9 (1.4)	27.0 (2.0)	24.0 (3.2)	<0.001 ^e	RBD-MCI < controls (<i>p</i> < 0.001), RBD-nMCI (<i>p</i> < 0.001 ^d)
Cognitive composite <i>z</i> scores					
Attention and executive functions	-	0.28 (0.48)	-0.59 (0.62)	<0.001 ^f	
Learning and memory	-	0.31 (0.67)	-0.63 (0.65)	<0.001 ^f	
Visuospatial abilities	-	0.23 (0.58)	-0.45 (0.81)	0.002 ^f	

Data are shown as mean (SD).

Abbreviations: RBD-MCI = rapid-eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment; RBD-nMCI = RBD without MCI; PSG = polysomnography; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III; MoCA = Montreal Cognitive Assessment.

^aAnalysis of variance.

^bFisher-Freeman-Halton exact test for contingency.

^cChi-square with Bonferroni correction for multiple comparisons.

^dMann-Whitney *U* test.

^eKruskall-Wallis *H* test.

^fStudent *t* test.

Tableau 2.2 Results of DBM and VBM analyses

Region	Hemispheres	Cluster size voxels	MNI coordinates			P value
			x	y	z	
DBM						
<i>RBD-MCI < RBD-nMCI</i>						
Posterior cingulate gyrus	Right	227	6	-46	20	0.041
Internal capsule	Right	150	20	-16	8	0.048
Posterior cingulate gyrus	Left	53	-20	-18	9	0.049
Midbrain (separate mask)	Right	4061	10	-16	-6	0.013
<i>RBD-MCI < Controls</i>						
Insula	Right	42220	36	0	-3	0.006
Middle frontal gyrus	Left	12314	-40	42	30	0.012
Putamen	Left	6184	-22	0	8	0.010
Superior temporal gyrus	Left	1953	-51	-26	2	0.032
Midbrain (separate mask)	Right	920	9	-8	-4	0.021
<i>Attention and executive functions</i>						
Midbrain	Right	11760	10	-16	-4	0.019
Insula	Left	285	-32	4	14	0.043
Midbrain (separate mask)	Right	2060	10	-18	-4	0.005
<i>Visuospatial abilities</i>						
Midbrain (separate mask)	Left	29	-6	-30	-3	0.043
<i>UPDRS-III</i>						
Anterior cingulate cortex	Right	41212	8	39	-8	0.010
Middle frontal gyrus	Left	1123	-26	9	46	0.039
Superior parietal lobule	Left	171	-26	-48	38	0.048
VBM						
<i>RBD-MCI < Controls</i>						
Insula	Right	22166	42	0	-4	0.001
Insula	Left	5119	-36	-3	0	0.002
Middle temporal gyrus	Right	2101	46	3	-40	0.022
Angular gyrus	Right	1220	58	-51	20	0.023
Superior temporal gyrus	Left	223	-56	-24	0	0.040

Orbitofrontal gyrus	Left	207	-22	22	-16	0.024
Superior temporal gyrus	Left	43	-60	-2	-10	0.044

Results are corrected with Family-wise error (FWE) at $p < 0.05$ with age, sex, education and total intracranial volume (for VBM only).

Abbreviations: DBM = deformation-based morphometry; VBM = voxel-based morphometry; RBD-MCI = rapid-eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment; RBD-nMCI = RBD without MCI; TFCE = threshold-free cluster enhancement; MNI = Montreal neurological institute; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III.

Tableau 2.3 Results of ROI volume analyses

Region	Controls	RBD-nMCI	RBD-MCI	<i>p</i>	Partial η^2	Post-hoc
Whole CC	1.932	1.954	1.851	0.327 ^a		
Combined CC segments				0.016 ^b	0.122	
Anterior	0.538	0.551	0.548	0.744 ^c		
Mid-Anterior	0.272	0.261	0.258	0.447 ^c		
Central	0.264	0.263	0.242	0.166 ^c		
Mid-Posterior	0.242	0.258	0.214	0.005 ^c	0.116 ^c	RBD-MCI < RBD-nMCI (<i>p</i> = 0.003)
Posterior	0.616	0.621	0.589	0.422 ^c		
Combined BF regions				0.186 ^b	0.063	
CH1-3 L	0.486	0.476	0.465	0.399 ^c		
CH4 L	0.420	0.397	0.381	0.032 ^c	0.076	RBD-MCI < controls (<i>p</i> = 0.042)
CH1-3 R	0.477	0.473	0.466	0.805 ^c		
CH4 R	0.509	0.482	0.479	0.081 ^c		

Results represent means of normalized volume. Covariables include age, sex and education. Post-hoc results are adjusted with false discovery rate correction.

Abbreviations: ROI = region of interest; RBD-MCI = rapid-eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment; RBD-nMCI = RBD without MCI; CC = corpus callosum; BF = basal forebrain; L = left; R = right.

^aANOVA

^bPillai's trace

^cBetween-subjects effect

2.9 FIGURES

Figure 2.1 Results of morphometric analyses

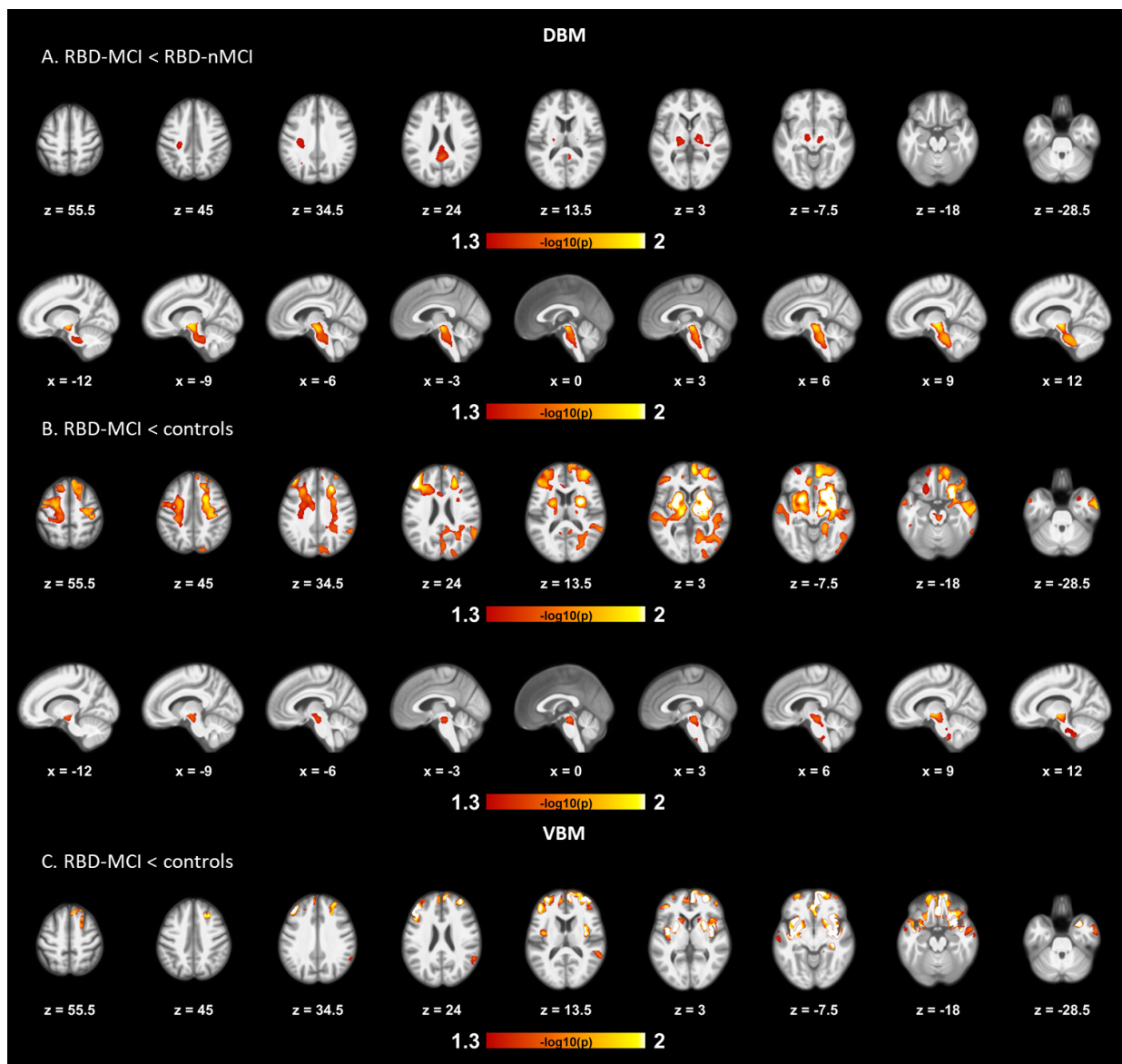
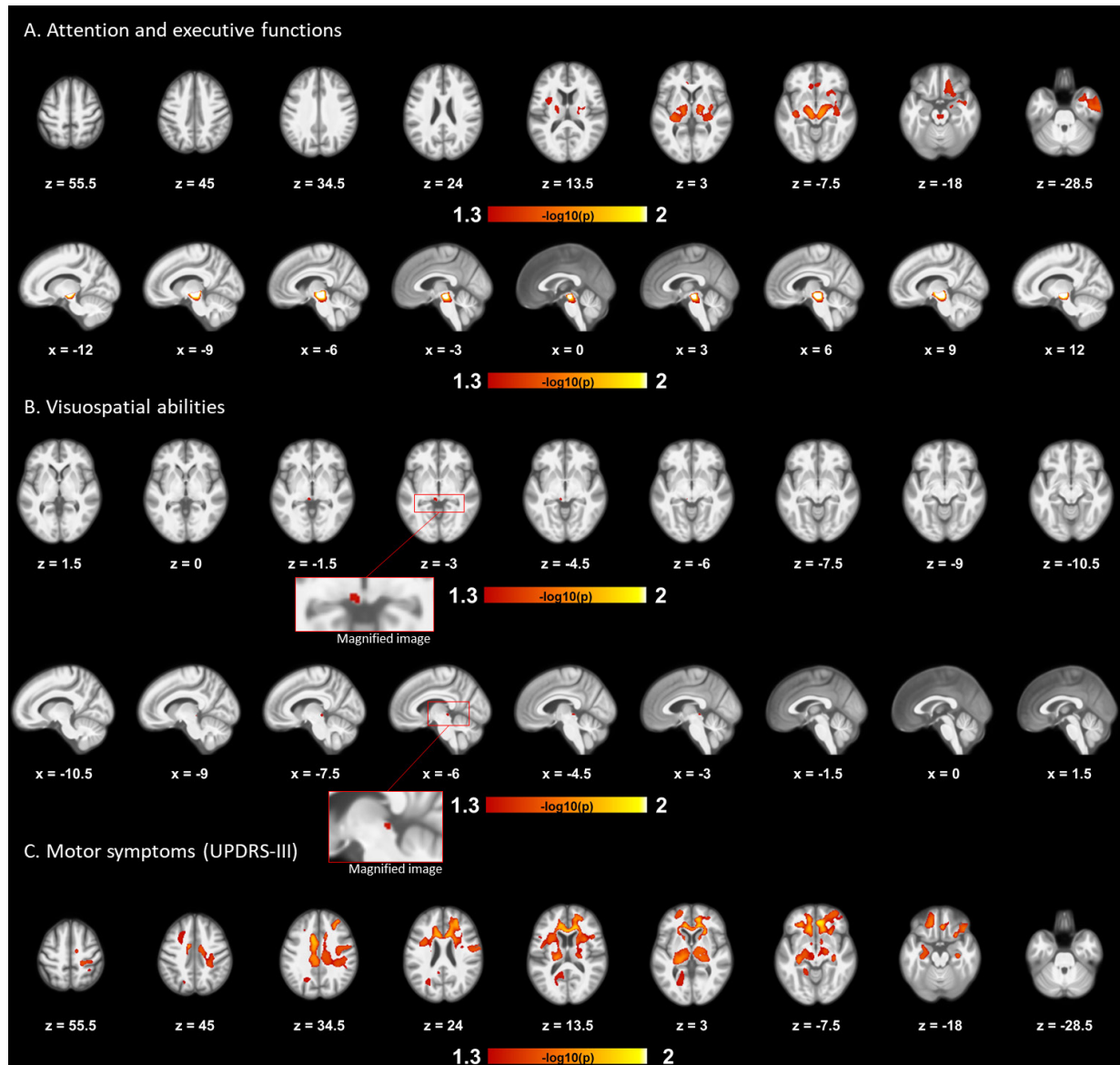


Figure 2.2 Results of regression analyses



2.10 FIGURE CAPTIONS

2.10.1 Figure 1. Results of Morphometric Analyses.

Results of DBM and VBM pairwise comparisons between RBD patients with MCI, RBD patients without MCI, and controls. The first row displays DBM tissue contraction on multiple axial slices in RBD patients with MCI compared with RBD patients without MCI **(A)**. Peaks of contraction are seen in the posterior cingulate cortex, internal capsule and midbrain, extending to the pallidum, thalamus and precuneus. The second row displays results obtained from the brainstem mask. The cluster of contracted voxels encompasses the midbrain and extends caudally in the pons.

The third and fourth rows display tissue contractions seen in RBD patients with MCI compared with controls on the whole-brain and brainstem masks, respectively **(B)**. Tissue contractions are widespread, but particularly prominent for the insula, middle frontal gyrus, putamen, and superior temporal gyrus. Contracted areas also include the medial frontal cortex, superior occipital cortex, pallidum, thalamus, amygdala, and the right hippocampus. White matter also shows significant areas of tissue contraction across the brain and the midbrain. In ROI analyses of the brainstem, contraction was seen in patients with MCI on most of the midbrain, superior portion of the pons and ventral ponto-medullary junction.

The last row represents VBM results of gray matter volume reduction seen in RBD patients with MCI compared to controls **(C)**. Significant clusters of atrophy were located in the insula, middle temporal gyrus, right angular gyrus, superior temporal gyrus and orbitofrontal gyrus, and extended to bilateral frontal and temporal cortices, basal ganglia, amygdala, the right hippocampus and right anterior cingulate cortex.

All results are presented at $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons (FWE), with age, sex, and education as covariates. The color bar indicates the logarithmic scale of p values ($-\log_{10}$) for pairwise group differences, with red-white areas representing volume reduction or contraction (DBM) or gray matter atrophy (VBM) in the first compared to the last group in the contrast. No volume differences were found between RBD patients without MCI and controls.

VBM = voxel-based morphometry; DBM = deformation-based morphometry; ROI = region of interest; RBD-MCI = rapid-eye-movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment; RBD-nMCI = RBD without MCI; FWE = family-wise error.

2.10.2 Figure 2. Results of Regression analyses.

Volume deformations (DBM) were associated with lower composite cognitive scores and more severe motor symptoms in RBD patients. Poorer performance in attention and executive functions was associated with clusters of contracted tissue located in the midbrain and insula, extending to the internal capsule, putamen, pallidum, thalamus, orbitofrontal cortex and anterior part of the right temporal lobe **(A)**. The first and second rows display results obtained from the whole-brain and brainstem mask, respectively.

The third and fourth rows represent the positive association obtained from the brainstem mask between poorer visuospatial performance and contraction of the left superior colliculus **(B)**. Results are displayed in the axial and sagittal planes, respectively.

The final row displays the association between more severe motor symptoms (UPDRS-III) and clusters of contracted tissue located in the anterior cingulate cortex, middle frontal gyrus and superior parietal lobule, extending to regions of the internal capsule, thalamus, caudate nucleus, genu and body of the CC, and regions of the frontal, temporal and parietal lobes **(C)**.

Color bars indicate the logarithmic scale of p values ($-\log_{10}$) for multiple regressions controlling for age, sex and education. Results were considered significant at $p < 0.05$, while corrected for multiple comparisons (FWE).

RBD = rapid-eye-movement sleep behavior disorder; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III; DBM = deformation-based morphometry; CC = corpus callosum; FWE = family-wise error

CHAPITRE 3
**ARTICLE 2. GRAY MATTER STRUCTURAL COVARIANCE NETWORKS IN ISOLATED REM SLEEP
BEHAVIOR DISORDER WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT**

David Rémillard-Pelchat, BSc;^{a,b} Shady Rahayel, PhD;^{a,c} Ronald B Postuma MD;^{a,f,g} Jacques Montplaisir
MD;^{a,h} Amélie Pelletier PhD;^{a,g} Julie Carrier, PhD;^{a,d,e} Simona Maria Brambati, PhD;^{d,e} Jean-François
Gagnon, PhD^{a,b,d}

[a] Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

[b] Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, Quebec, Canada

[c] Department of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

[d] Research Centre, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

[e] Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

[f] Department of Neurology, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada

[g] Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada

[h] Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Number of characters in the **title**: 95

Number of words in the **Abstract**: 238

Number of words in the **Introduction**: 600

Number of words in the **main text**: 4993

Number of references: 85

Number of **display items**: 5

Running title: Structural covariance networks in iRBD

Contact information of corresponding author:

Jean-François Gagnon, PhD

Center for Advanced Research in Sleep Medicine

CIUSSS-NÎM – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

5400 boul. Gouin Ouest

Montréal, Québec, Canada

H4J 1C5

Phone: 514-338-2693 Fax: 514-338-2531

E-mail: gagnon.jean-francois.2@uqam.ca

3.1 RÉSUMÉ

CONTEXTE THÉORIQUE : Le trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique ou isolé (TCSPi) est un prédicteur robuste du développement des synucléinopathies, telles que la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy. Quelques études antérieures se sont intéressées aux substrats neuroanatomiques du TCSPi, dont certaines distinguaient les patients avec et sans trouble neurocognitif (TNC) léger. Cependant, aucune étude n'a investigué les réseaux de covariance structurelle auprès de cette population.

OBJECTIF : Caractériser les réseaux de covariance structurelle chez les patients avec un TCSPi qui ont également un TNC léger.

MÉTHODOLOGIE : Cinquante-deux patients atteints du TCSPi, dont 17 avec un TNC léger (33%), et 41 participants témoins ont eu une polysomnographie, une évaluation neurologique, une évaluation neuropsychologique et une imagerie par résonance magnétique (IRM) structurelle. La covariance anatomique de la matière grise a été étudiée à l'aide d'une approche basée sur les régions d'intérêt (*seed-based approach*, en anglais) et de la morphométrie voxel-à-voxel (VBM). Les volumes de matière grise ont été extraits de 10 sphères (rayon de 4mm) centrées sur des régions cérébrales impliquées dans le réseau mode par défaut, frontopariétal, attentionnel dorsal et ventral, ainsi que visuel et sensoriel-moteur. Des modèles de régression multiples ont été réalisés afin d'évaluer l'association entre le volume des régions d'intérêt et celui des autres voxels du cerveau. Des contrastes F ont été établis entre tous les groupes afin de cartographier les voxels exprimant une différence au niveau des pentes de régression (« association structurelle »).

RÉSULTATS : Les patients atteints d'un TNC léger présentaient une altération de l'association structurelle dans certaines régions cérébrales impliquées dans le réseau mode par défaut, fronto-pariétal et visuel par rapport aux patients sans TNC léger et aux participants contrôles.

CONCLUSIONS : Les patients atteints du TCSPi qui avaient également un TNC léger ont montré une altération des réseaux de covariance structurelle par rapport aux patients sans TNC léger et aux participants contrôles. Ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle la neurodégénérescence cible les réseaux neurocognitifs dans les stades prodromaux des synucléinopathies.

Mots clés : Trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP), réseaux de covariance structurelle, imagerie par résonance magnétique (IRM), neuroimagerie, atrophie, cognition, démence à corps de Lewy (DCL), maladie de Parkinson (MP).

3.2 ABSTRACT

BACKGROUND: Isolated/idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder (iRBD) is a robust predictor of α -synucleinopathies such as Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. A few studies have reported specific areas of structural brain alterations in iRBD, particularly in association with mild cognitive impairment (MCI). However, the patterns of structural covariance associated with MCI in iRBD remain unclear.

OBJECTIVE: To investigate the alterations of gray matter covariance networks in iRBD patients according to their cognitive status.

METHODS: Fifty-two patients with iRBD, including 17 with MCI (33%), and 41 healthy controls underwent polysomnography, neurological evaluation, neuropsychological assessment, and structural MRI. Gray matter structural covariance networks were investigated using a seed-based approach and voxel-based morphometry. Gray matter volumes were extracted from 10 spheres (4-mm radius) centered on selected regions within the default-mode, frontoparietal, dorsal and ventral attention, visual and somatomotor networks. Multiple regression models were then computed between seed volumes and voxels across the brain. F-contrasts were set up for all groups combined to map voxels that expressing between-group differences in regression slopes (structural association).

RESULTS: Patients with MCI exhibited altered structural associations involving regions of the default-mode, frontoparietal and visual networks compared to patients without MCI and/or controls. No significant differences were found between patients without MCI and control subjects.

CONCLUSIONS: iRBD patients with MCI showed altered structural covariance networks compared to patients without MCI and controls. These findings support the hypothesis that neurodegeneration targets large-scale neurocognitive networks in prodromal synucleinopathies.

Key words: REM Sleep Behavior Disorder, structural covariance networks, MRI, neuroimaging, atrophy, cognition, dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease.

3.3 INTRODUCTION

Isolated/idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder (iRBD) is a parasomnia and the strongest predictor of a synucleinopathy such as Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB), and multiple system atrophy (MSA) (Miglis et al., 2021; Postuma, 2019; Schenck, 2023). Indeed, the risk of developing a synucleinopathy over 14 years reaches 90% (Postuma, 2019). Clinical factors precipitating conversion from iRBD to a synucleinopathy include mild cognitive impairment (MCI), reduced olfaction, abnormal color discrimination, and autonomic dysfunction (Postuma, 2019). MCI is found in one third of iRBD patients and associated with the development of DLB and PD with cognitive impairment (Gagnon et al., 2009; Génier Marchand et al., 2017; Miglis et al., 2021). Consequently, studying iRBD in association with MCI offers a valuable window to investigate the early brain changes linked to the development of synucleinopathies with cognitive impairment.

Previous neuroimaging studies in iRBD with MCI have identified several structural and functional brain abnormalities (Campabadal et al., 2021; Miglis et al., 2021). Different analytical techniques have shown anatomical alterations in cortical (frontal, temporal, and cingulate regions) and subcortical brain structures (thalamus, basal ganglia and limbic areas) that are more severe in the cognitive-dominant phenotype of iRBD (Campabadal et al., 2021; Miglis et al., 2021; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018; Rémillard-Pelchat et al., 2022). However, according to the network framework, the biological base underlying cognitive processes is more accurately represented by dynamic interactions between multiple distributed regions than by more modular activity (Bullmore & Sporns, 2009, 2012; Friston, 2011; Mesulam, 1990). Therefore, studying brain connectivity, whether structural or functional, could provide valuable insight regarding the mechanisms by which cognitive processes are disrupted in iRBD.

A few studies of brain functional connectivity using fMRI have been carried out in iRBD, revealing patterns of both increased and decreased functional connectivity (Byun et al., 2021; Byun et al., 2020; Campabadal, Abos, et al., 2020; Ellmore et al., 2013; Li et al., 2021; Rolinski et al., 2016; Yamada et al., 2019; Yoon et al., 2022). More specifically, decreased functional connectivity has been reported among posterior cortical regions (Byun et al., 2021; Campabadal, Abos, et al., 2020), between various cortical and subcortical structures (Rolinski et al., 2016; Yamada et al., 2019) and in nigrostriatal and nigrocortical pathways (Ellmore et al., 2013). Decreased connectivity has also been observed between the brainstem and the posterior lobe of the cerebellum, temporal lobe and anterior cingulate (Li et al., 2021). Additionally, a decrease in functional connectivity in posterior cortical regions has been documented in iRBD patients

with MCI compared to healthy subjects (Yoon et al., 2022). On the other hand, increased functional connectivity has been reported in iRBD between the substantia nigra and the cuneus/precuneus area and superior occipital gyrus, as well as between the thalamus and posterior cortical regions (Byun et al., 2020), and in the corticocerebellar pathways in patients with motor impairment (Yamada et al., 2019).

Structural covariance is a neuroimaging technique that involves studying the relationship between the morphology of pairs of brain regions (Alexander-Bloch, Giedd, et al., 2013). The relevance of structural covariance stems from evidence that many brain regions which are structurally and functionally related co-vary strongly in their morphology (Alexander-Bloch, Raznahan, et al., 2013). Structural covariance networks (SCNs) constructed using regional volumes of gray matter have been shown to capture dynamic patterns across the lifespan, which are subject to age-related disintegration (DuPre & Spreng, 2017; Koini et al., 2018; Li et al., 2013; Montembeault et al., 2012; Spreng & Turner, 2013; Zielinski et al., 2010). For instance, the default-mode (DMN), executive, and semantic networks shift from a more distributed to a more localized organization in older adults (Montembeault et al., 2012). SCNs have also been used to capture variations in network organization in Alzheimer's disease, DLB, and PD with cognitive impairment (Chou et al., 2015; X. Li et al., 2017; Montembeault et al., 2016; Nicastro et al., 2021; Spreng & Turner, 2013; Zhou et al., 2020). In DLB, decreased structural covariance has been reported between regions of the DMN and dorsal attention network (Nicastro et al., 2021). In PD, altered structural covariance has been reported in the cingulate network (Zhou et al., 2020), between the striatum and cerebellum, temporal cortices, and parahippocampus (Chou et al., 2015), and between the right amygdala and the cerebellum, thalamus, and temporal cortices (X. Li et al., 2017). Given that cortical thinning in iRBD occurs preferentially in regions sharing structural or functional connections (Rahayel et al., 2022), which could reflect the prion-like propagation of alpha-synuclein (Alexander-Bloch, Raznahan, et al., 2013; Peng et al., 2020; Rahayel et al., 2023; Seeley et al., 2009), SCNs could provide useful insights into the network-level brain changes associated with MCI.

This study aimed was to investigate the presence of changes in the large-scale neurocognitive SCNs in iRBD patients according to their cognitive status and healthy controls. We hypothesized that altered morphological covariance would be associated with the presence of MCI in iRBD, particularly in the posterior and subcortical regions.

3.4 MATERIALS AND METHODS

3.4.1 Participants

Fifty-nine individuals with polysomnography-confirmed iRBD were recruited as part of the Montreal iRBD cohort study (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Bedetti, et al., 2018; Rémillard-Pelchat et al., 2022). They were initially seen at the Center for Advanced Research in Sleep Medicine of the *Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal* (CIUSSS-NÎM – HSCM; Montreal, Canada). Participants underwent neurological examination, neuropsychological assessment, and 3-tesla MRI scanning. Patients were screened for the following exclusion criteria: 1) parkinsonism or PD; 2) diagnosis of a major neurocognitive disorder (dementia) according to the DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013); 3) a history of traumatic brain injury, stroke, chronic obstructive pulmonary disease, claustrophobia, encephalitis or any other neurologic disorder; and 4) EEG features suggesting epilepsy. Forty-one controls were recruited from the general population through newspaper advertisements or by word of mouth. Controls were screened for RBD (30 by PSG and 11 by questionnaire), MCI and for the same exclusion criteria as the patient group. Study protocols were approved by the university hospital ethics committees (CIUSSS-NÎM – HSCM and CIUSSS *du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal – Comité d'éthique de la recherche du vieillissement-neuroimagerie*, Montreal, Canada) and participants provided written consent to participate.

3.4.2 PSG

PSG recordings included measurement of brain activity using two standard electrode derivations (EEG; C3-A2 and O2-A1), bilateral electrooculogram (EOG; left and right) and submental electromyography (EMG). Respiratory events were monitored by measures of nasal and oral airflow, thoracic and abdominal movement, and pulse oximetry. Sleep stages were scored manually according to standard criteria (Montplaisir et al., 2010). REM sleep identification and quantification of chin EMG activity (tonic and phasic) were performed as described elsewhere (Cesari et al., 2022; Iber et al., 2007; Montplaisir et al., 2010). RBD diagnoses were defined according to the International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (American Academy of Sleep Medicine, 2023).

3.4.3 Neurological examination

All participants were clinically examined by a movement disorders specialist (R.B.P.) to rule out neurological disorders. Quantitative measures included the motor examination subscale of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III) to assess the severity of motor symptoms (Fahn, 1987; Goetz et al., 2008).

3.4.4 Neuropsychological assessment

A comprehensive neuropsychological assessment was conducted to characterize participants' performance across three cognitive domains, namely (1) attention and executive functions; (2) episodic learning and memory; and (3) visuospatial abilities. The exhaustive list of cognitive tests and normative data used can be found elsewhere (Gagnon et al., 2009; Génier Marchand et al., 2018; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018; Rémillard-Pelchat et al., 2022). Participants were diagnosed with MCI if they: (1) had subjective cognitive complaints as evidenced by the Cognitive Failures Questionnaire (Broadbent et al., 1982) or a semi-structured interview with the patient or a relative; (2) showed objective cognitive decline, defined as obtaining a score lower than 1.5 SD below the standardized mean on at least 2 neuropsychological tasks within a single cognitive domain; (3) had preserved activities of daily living as per the clinical interview and/or the Activity of Daily Living Questionnaire; (4) did not meet the diagnostic criteria for major neurocognitive disorder as per the DSM-5 criteria (American Psychiatric Association, 2013); (5) had cognitive impairment that was not solely explained by the use of medication or another medical condition (Gagnon et al., 2009; Génier Marchand et al., 2018). A composite cognitive score was derived for each cognitive domain by calculating the average of z scores obtained on all tasks composing a domain.

3.4.5 MRI acquisition

All participants underwent brain MRI with a 3T Siemens TrioTIM scanner (Siemens, Erlangen, Germany), 12-channel head coil, and a magnetization-prepared rapid acquisition with gradient-echo (MP-RAGE) sequence with the following parameters: repetition time 2.3 s, echo time 2.91 ms, inversion time 900 ms, 9-degree flip angle, 256 x 240 mm matrix resolution, 160 slices and in-plane resolution = 1 x 1 mm².

3.4.6 MRI processing

T1-weighted scans were processed using SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) running on MATLAB (Mathworks, Natick, MA, USA). Briefly, scans were manually aligned with the ICBM152 space and segmented into gray matter white matter, and cerebrospinal fluid compartments. A custom template was created from the segmented maps using the diffeomorphic anatomical registration using exponentiated lie algebra (DARTEL) approach (Ashburner, 2007). Segmented images were normalized according to the custom template, resulting in modulated and warped images. Next, modulated gray matter images were visually inspected to ensure the absence of aberrant processing results. Finally, a Gaussian smoothing filter with full width at half maximum (FWHM) kernel size of 8 mm was applied.

3.4.7 Statistical analysis

3.4.7.1 Demographic and clinical variables

Statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics, version 29 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Between-group differences among continuous variables were assessed with one-way analysis of variance (ANOVA) or the Kruskal-Wallis' H test for normally and non-normally distributed variables, respectively. For categorical variables, Fisher-Freeman-Halton exact tests of independence and χ^2 tests were used.

3.4.8 Structural covariance networks

3.4.8.1 ROI selection

A seed-based approach was used to generate SCNs. Gray matter volumes were extracted from regions of interest (ROIs) defined as spheres with a 4-mm radius centered on coordinates of ten regions selected within six large-scale neurocognitive networks: the default-mode, frontoparietal, dorsal and ventral attention, visual and somatomotor networks (DuPre & Spreng, 2017; Spreng et al., 2019; Yeo et al., 2011). ROI selection was based on Yeo et al.'s 7-network parcellation, which was established through a clustering analysis of resting-state connectivity data from 1,000 subjects (Yeo et al., 2011). The limbic network was excluded of the present study given its lower reliability compared with the other networks (Holmes et al., 2015).

One ROI was selected for each network, based on the strength of its assignment to a specific network. An exception was made for the DMN, for which 3 seeds were included, because previous studies have

demonstrated that the DMN can be decomposed into a medial and a temporal core, respectively involved in affective decision making, and episodic memory and visuospatial imagery (Andrews-Hanna et al., 2010; Montembeault et al., 2016; Raichle, 2015). Hence, two additional seeds were selected within the DMN, in the middle temporal gyrus and precuneus. Then, to ensure inclusion of subcortical regions, which are highly interconnected with the neocortex and known to be functionally related to Yeo's cortical networks (Choi et al., 2012; Raut et al., 2020), a seed was extracted for the striatum (caudate nucleus) (Choi et al., 2012) and thalamus (Raut et al., 2020).

ROIs were based on left-hemisphere coordinates published in Yeo et al.'s paper (Yeo et al., 2011). The angular gyrus (MNI152 : -41, -60, 29), middle temporal gyrus (-64, -20, -9), precuneus (-7, -52, 26) and thalamus (-4, -12, 12) were selected for the default-mode network, the middle frontal gyrus (-40, 50, 7) and the striatum (-12, 10, 8) for the frontoparietal network, the middle temporal gyrus (-51, -64, -2) for the dorsal attentional network, and the insula (-31, 11, 8) for the ventral attentional network. The visual network was anchored by the cuneus (-3, -74, 23), and the somatomotor network by the precentral gyrus (-41, -20, 62). MNI coordinates and corresponding anatomical region are provided for each ROI in Table 1.

3.4.8.2 Generating the structural covariance networks

To generate the structural covariance networks, we tested a multiple regression model for each ROI. The model examined the gray matter volume of the ROI in relation to the gray matter volume across all other brain voxels, while adjusting for age, sex, and total intracranial volume. These analyses were conducted in iRBD with and without MCI groups and controls separately (Montembeault et al., 2016). The structural covariance networks were identified using a contrast for positive correlations with the ROI's volume and a statistical threshold for the group's correlation map set at $p < 0.001$ at the voxel level (uncorrected) and a family-wise error (FWE) correction at the cluster level ($p < 0.05$). Additional analyses were conducted on a subsample of controls ($n=17$) matched for age, sex, and education with the iRBD with MCI group to ensure that results were robust to group sizes (Supplementary Table 1).

3.4.8.3 Comparison of structural associations

To allow for a quantitative comparison of gray matter covariance, F-contrasts were set up for all groups combined to map the voxels that expressed between-group differences in the slopes of regression (structural association) (Montembeault et al., 2016). A threshold of $p < 0.001$ was established at the voxel level (uncorrected) and a FWE correction was applied at the cluster level ($p < 0.05$).

3.5 RESULTS

3.5.1 Demographic and clinical variables

Of the 59 participants, 7 patients were excluded (6 for parkinsonism and 1 for artefacts on MRI scan), leading to 52 patients with iRBD and 41 controls for analysis. Of the 52 patients, 17 (33%) met criteria for MCI. There were no differences in age, education, and TIV between groups (Table 2). However, the proportion of men was greater in iRBD patients without MCI compared to controls. Also, as expected, iRBD patients with MCI had lower performance on the MoCA, MMSE, and composite cognitive scores compared to iRBD patients without MCI and controls. Patients without MCI also had lower MMSE performance compared to controls. Patients did not differ in RBD duration or severity of the parkinsonian motor features (UPDRS-III).

3.5.2 Anatomical MRI

Between-group differences on structural association analyses are presented, followed by the SCNs constructed separately in each of the three groups (Table 3 and Figure 1). Figure 2 depicts SCNs for seeds which did not yield significant differences in structural association but enable visual interpretation of SCNs within each group.

3.5.3 Structural association analyses

Default-mode network (DMN). Structural association between the left precuneus (seed for the network) and the posterior lobes of the cerebellum significantly differed in iRBD patients with MCI compared to patients without MCI (L cerebellum, $p < 0.001$; R cerebellum, $p < 0.001$) and controls (L cerebellum, $p = 0.001$; R cerebellum, $p < 0.001$) (Figure 1A and Table 3). While patients without MCI and controls presented a positive association between these structures, patients with MCI showed a negative association, indicating that lower volume in the precuneus was associated to a higher volume in the cerebellum. No significant difference was found between patients without MCI and controls, nor using other seeds located in the DMN, namely the angular gyrus, middle temporal gyrus, and thalamus.

Frontoparietal network (FPN). Patients with MCI exhibited a significant difference in structural association between the left middle frontal gyrus and the right middle occipital gyrus compared to controls ($p = 0.002$) (Figure 1B and Table 3). Significant areas also included the right inferior occipital gyrus, cuneus, and lingual gyrus. The slope of the association between these structures was negative in patients with MCI, in contrast

to controls. No significant differences were found between patients with and without MCI, nor between patients without MCI and controls. Moreover, no significant difference in structural association was found using the seed located in the striatum.

Visual network (VIS). Structural association between the left cuneus and the posterior lobes of the cerebellum was increased in patients with MCI compared to controls (L cerebellum, $p=0.007$; R cerebellum, $p=0.026$) (Figure 1C and Table 3). In patients with MCI, a higher volume in the cuneus was associated with a higher volume in the cerebellum, but this association was not observed in controls. No significant differences were found between patients with or without MCI, nor between patients without MCI and controls.

Other networks. No significant between-group differences in structural association were found for the VAN, DAN and SMN.

3.5.4 Structural covariance networks

Default-mode network (DMN). In controls, the precuneus seed volume was associated with surrounding voxels, extending to the contralateral region (Figure 1A). The thalamus was associated with voxels located in the bilateral prefrontal region (superior, middle, medial, and inferior frontal gyri) and left caudate nucleus (Figure 2A). The seed region located in the middle temporal gyrus correlated with voxels in the bilateral temporal (hippocampus, parahippocampus, amygdala) and frontal lobe (anterior cingulate cortex, orbital and rectus gyri), and basal ganglia (Figure 2B). The angular gyrus was associated with surrounding voxels (Figure 2C). In patients without MCI, the precuneus was associated with voxels in the cerebellum (Figure 1A). The thalamus was associated with bilateral prefrontal regions along with the bilateral caudate and cuneus, right precentral and postcentral gyri, left parietal lobule, and right insula (Figure 2A). The SCN produced by the middle temporal gyrus was restricted to bilateral temporal lobes and the right hippocampus and parahippocampus (Figure 2B). No significant clusters were identified for the angular gyrus (Figure 2C). In patients with MCI, the thalamus was associated with surrounding voxels only (Figure 2A). No other voxels reached the significance threshold for the seeds located in the precuneus, middle temporal gyrus, or angular gyrus.

Frontoparietal network (FPN). In controls, the middle frontal gyrus correlated with voxels encompassing the prefrontal regions (superior, middle, medial and inferior gyri) and the thalamus, bilaterally (Figure 1B). The striatum was associated with bilateral basal ganglia, thalamus, left insula, and prefrontal regions (Figure 2D). In patients without MCI, the middle frontal gyrus' SCN included the right precentral and postcentral gyri, right precuneus and posterior cingulate cortex, left middle and superior temporal cortices, and bilateral insula, but not the thalamus (Figure 1B). The striatum covaried with surrounding voxels (Figure 2D). In patients with MCI, the striatum covaried with surrounding voxels only (Figure 2D). The middle frontal gyrus did not covary with other voxels in this group (Figure 1B).

Visual network (VIS). In controls, the cuneus correlated with the occipital lobes, right temporal gyrus, left insula and restricted clusters of voxels located in the medial frontal gyri and anterior cingulate cortices (Figure 1C). In patients without MCI, the SCN included the bilateral cuneus and precuneus, medial frontal gyrus, anterior cingulate gyrus and left superior parietal lobule. No significant associations were found in the MCI group.

Dorsal attention network (DAN). In all three groups, only voxels surrounding the seed located in the middle temporal gyrus were significantly correlated (Figure 2E).

Ventral attention network (VAN). In the three groups, the insula was associated with widespread voxels encompassing various areas of the neocortex and subcortical regions. In controls, SCN included the bilateral insula, regions of the prefrontal cortex (superior, middle and inferior frontal gyrus, cingulate gyrus), caudate nuclei and putamen (Figure 2F). In patients without MCI, SCN included the bilateral cuneus and posterior cingulate, bilateral caudate nuclei, right thalamus, left anterior cingulate, right superior and middle temporal gyri, left parietal cortex and prefrontal regions (inferior and middle frontal gyri). In patients with MCI, the left insula was associated with prefrontal regions (bilateral medial frontal gyrus and cingulate gyrus, left middle frontal gyrus), the left caudate nucleus, and bilateral temporal cortices.

Somatomotor network (SMN). In controls, the precentral gyrus was associated with frontal regions (precentral and postcentral regions, bilateral superior, middle and left medial frontal gyri), thalamus and right superior temporal gyrus (Figure 2G). In patients without MCI, the association was restricted to voxels surrounding the motor cortex, right superior temporal gyrus and a cluster located in the right precuneus. In patients with MCI, significant voxels were restricted to the right lingual gyrus.

Equal-sized group analyses. SCNs generated from the subsample of 17 controls which yielded at least 2 significant clusters in the full-sized group of participants are available in supplementary material Figure 1. In summary, as expected, fewer voxels were found to reach statistical significance. Nevertheless, it is noteworthy that the smaller subsample of controls replicated substantial covariance patterns that overlapped with the outcomes obtained from the complete group of participants.

3.6 DISCUSSION

This study aimed to describe gray matter covariance networks in iRBD patients according to the presence of MCI. We found that patients with MCI had altered structural associations in regions of the DMN, FPN and VIS compared to patients without MCI and/or controls. No significant differences were found between patients without MCI and controls. Together, these results show gray matter volume alterations in iRBD patients with MCI at the network level, mainly involving the prefrontal cortex, cuneus, precuneus, and cerebellum. Our results support the hypothesis that neurodegeneration targets large-scale neurocognitive networks in prodromal synucleinopathies.

SCNs, which were constructed separately for each of the three groups often showed the seed volume correlating with surrounding voxels and contralateral homologous regions, which may reflect brain modularity (Alexander-Bloch, Giedd, et al., 2013) and homotopic organization. Also, previously identified hubs of connectivity, such as the precuneus, cingulate cortex, thalamus, and insula, often covaried significantly with other brain regions (Forsberg et al., 2019; van den Heuvel & Sporns, 2013). The specific mechanisms underpinning shared covariance patterns in gray matter networks are not well understood, but gene expression and plastic influences have been suggested (Alexander-Bloch, Giedd, et al., 2013).

The findings of the present study show decreased structural covariance between the frontal and subcortical regions in iRBD, both with and without MCI, with a more pronounced reduction observed in patients with cognitive impairment. More specifically, the middle frontal gyrus (FPN) correlated with the thalamus in controls, but not in both iRBD groups. Conversely, the thalamus seed correlated with frontal regions in both controls and patients without MCI, but not in patients with MCI. The striatum (FPN) also correlated with prefrontal regions in controls, but not in patients with or without MCI. These results are consistent with those of Wakasugi et al. (2021), which showed reduced striatal-prefrontal fMRI connectivity in iRBD, when compared to controls (Wakasugi et al., 2021). Another structural covariance study, using graph theory, also showed altered connectivity of the caudate nucleus and frontal cortex in iRBD patients (Park et al., 2019). Recent neuroimaging studies have shown abnormal striatal dopaminergic function in iRBD patients with MCI (Arnaldi et al., 2021; Vacca et al., 2022). The fronto-striatal connections are involved in executive functions, both in healthy subjects and PD patients (Leh et al., 2010). Thus, the disruption of fronto-striatal activity could underlie executive deficits in iRB with MCI. In the present study, decreased covariance of the prefrontal cortex was not restricted to subcortical regions. Indeed, patients with MCI had altered structural association between the middle frontal gyrus (FPN) and occipital regions

involved in the VIS network (right inferior occipital gyrus, cuneus, and lingual gyrus). Frontal and occipital regions are directly connected by the fronto-occipital fasciculus, which is involved in spatial attention (visual search) and motor function (Schmahmann & Pandya, 2007). Decreased fronto-occipital interregional connectivity has been reported in patients with iRBD compared to controls when performing a manual movement task (Brcina et al., 2021). Decreased covariance of these regions in patients with MCI could therefore be related to visual or attentional deficits. Finally, covariance of the internal temporal lobe was also altered in both iRBD groups. In controls, the middle temporal gyrus volume (DMN) covaried with several regions involved in memory (hippocampus, parahippocampus, amygdala, orbitofrontal cortex), which is consistent with findings in the SCN literature (Bohbot et al., 2007). The association was also significant in patients without MCI, albeit more restricted, but was absent in patients with MCI.

Interestingly, in the present study, the precuneus or the cuneus had significant associations in all networks but the DAN for iRBD patients without MCI, but not for controls and patients with MCI. This result is consistent with findings reported by Mattioli et al. (2021), who found an extended functional network related to the cuneus/precuneus metabolism in iRBD as compared to controls (Mattioli et al., 2021). More specifically, cuneus/precuneus glucose metabolism correlated with vast posterior cortical areas (occipital, parietal, and temporal cortices), and the thalamus, caudate body and prefrontal regions in patients. Moreover, patients with MCI had hypometabolism in the cuneus/precuneus area, which correlated with poorer performance on verbal memory and executive functions tasks (Mattioli et al., 2021). Decreased regional cerebral blood flow was also previously reported in the precuneus in iRBD (Hanyu et al., 2011). Together with these results, our study supports the reorganization of the cuneus/precuneus network as an important change occurring in iRBD. Furthermore, our results show decreased structural association in iRBD between the precuneus (DMN) and the posterior lobes of the cerebellum compared to both patients without MCI and controls, as well as increased structural association between the cuneus and a similar cluster in the cerebellum compared to controls. The significant cerebellar areas related to the precuneus in our study were quite large and encompassed areas known to be functionally associated with the DMN, but also with the FPN and DAN, and to a lesser extent to the VAN and SMN (Buckner et al., 2011). Clusters related to the cuneus (VIS network) were restricted to areas functionally associated with the FPN and VAN (Buckner et al., 2011). While the cerebellum is not canonically related to the functional VIS network (Buckner et al., 2011), cerebellar-visual association cortex functional connectivity is significantly decreased in PD and correlates with visuospatial function and global cognition (Maiti et al., 2020). Our results are consistent with recent findings of altered functional connectivity between the left cerebellum and bilateral

occipital regions in PD patients with RBD, compared to PD patients without RBD (Liu et al., 2021). Finally, interregional connectivity between the cerebellum and occipital regions was also reduced during a manual motor task (Brcina et al., 2021). The cerebellum has been identified as a significant hub of connectivity in older adults (Forsberg et al., 2019), and its role in cognition is increasingly recognized (Koziol et al., 2014). Alterations in cerebellum volume (Chen et al., 2022; Hanyu et al., 2012) and regional blood flow (Hanyu et al., 2011) have been reported in iRBD, and cerebellar volume has been positively correlated with motor symptoms severity (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Bedetti, et al., 2018). Together, the results of the present study show significant gray matter volume changes within structural covariance networks in iRBD patients with MCI, mainly involving the cuneus/precuneus, cerebellum, and prefrontal cortices. Those changes could underlie the cognitive deficits found in attention and executive functions, learning and memory, and visuospatial abilities in this population.

Anatomical and functional abnormalities have previously been reported in iRBD patients with MCI (Byun, Cha, et al., 2022; Mattioli et al., 2021; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018; Rémillard-Pelchat et al., 2022; Yoon et al., 2022). Studies conducted by our group have shown various structural abnormalities (atrophy, local deformation, cortical thinning, and surface contraction) in patients with MCI (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018; Rémillard-Pelchat et al., 2022). More specifically, reduced volume found in the precuneus, posterior cingulate cortex, pallidum, thalamus, and brainstem (Rémillard-Pelchat et al., 2022), while cortical thinning occurred in the frontal and temporal lobes, insula, occipital cortex, cingulate cortices, and subcortical surface contraction in the thalamus and putamen (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018). In contrast, when compared to healthy subjects, patients without MCI had thinning restricted to the medial frontal, precentral and paracentral cortices, and no differences in volume, local deformation or surface contraction (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018; Rémillard-Pelchat et al., 2022). In another study, no significant differences were found between iRBD patients with MCI and controls, but trends towards atrophy were found in the cuneus, cerebellum, lingual gyrus, putamen and nucleus accumbens and parts of the parietal and temporal lobes (Mala et al., 2024). The brain metabolism of iRBD patients with MCI shows relative metabolic decreases mainly in the posterior regions, including the occipital, parietal and temporal cortices (Mattioli et al., 2021; Yoon et al., 2022), but also in some prefrontal regions (Yoon et al., 2022). Another study using single-photon emission computerized tomography showed that iRBD patients with and without MCI had hypoperfusion in the frontal regions (Vendette et al., 2011). iRBD patients with MCI also had hypoperfusion in the occipital, temporal, and parietal regions, and hyperperfusion in the

right hippocampus, putamen and paracentral gyrus (Vendette et al., 2011). Finally, patients with MCI were found to have weaker functional connectivity between the nucleus basalis of Meynert and lateral occipital cortex and lingual gyrus when compared with patients without MCI and controls (Byun, Cha, et al., 2022). Recently, relative hyperperfusion of the insula, medial frontal cortex, anterior cingulate cortex and basal forebrain in iRBD has been associated with MCI and a higher risk of conversion to DLB (Rahayel et al., 2024). Together, these studies provide converging evidence that MCI in iRBD is associated with more severe cortical and subcortical abnormalities.

iRBD patients with MCI are at greater risk of developing an α -synucleinopathy with cognitive impairment such as DLB, PD with MCI or PD with dementia (Arnaldi et al., 2021; Gagnon et al., 2009; Miglis et al., 2021). Consequently, neuroimaging abnormalities found in iRBD patients with MCI may reflect neuropathological mechanisms underlying in the cognitive manifestations of α -synucleinopathies. In a recent and extensive systematic literature review, patients diagnosed with α -synucleinopathy had abnormal connectivity in the subcortical network, cerebellum and FPN, as well as hypoconnectivity in the DMN and VAN (Tang et al., 2022). In DLB specifically, network disruptions occurred most severely in the FPN, DMN, and VIS networks (Habich et al., 2023). These networks are involved in cognitive functions typically affected in DLB, namely attention, visuospatial abilities and executive functions. Alterations in structural covariance of the DMN and DAN have also been reported in DLB patients, based on graph theory (Nicastro et al., 2021). Regarding PD, decreased connectivity within the DMN has been consistently reported (Wolters et al., 2019) and is most prominent in PD patients with MCI and dementia (Tessitore et al., 2019). Alterations have also been reported in the DAN, central executive, salience and associate visual networks (Tessitore et al., 2019).

The present study has a few limitations that should be considered when interpreting results. First, the multiple regression analyses were performed separately for groups unequal in sample size to illustrate and compare SCNs between groups. Hence, the differential statistical power inevitably affected the comparability of results, particularly in the group with a smaller sample size. To address this, we conducted supplemental analyses with equal-sized samples to strengthen our results. Second, although the structural covariance of brain regions has been related to the brain connectome and genetic and environmental factors, the biological significance of SCN remains unclear. Indeed, studies have shown that the topology of structural covariance is considerably different from that of more traditional connectivity metrics, which calls for caution when interpreting SCNs, since they do not merely reflect brain structural or functional connectivity (Clos et al., 2014; Di et al., 2017; Gong et al., 2012; Reid et al., 2017). Third, the use of a seed-

based approach produced patterns of covariance emerging from relatively small areas of brain volume. In consequence, the variations of gray matter covariance that may exist outside these ROIs were not captured in the present study. We opted for this approach to facilitate a more direct and specific interpretation of results, as the anatomy and function of selected ROIs is well documented. Selected ROIs also provided regional overlap with previously identified structural hubs of the human brain (Forsberg et al., 2019; van den Heuvel & Sporns, 2013). Finally, all selected seed regions were situated in the left hemisphere, which limits knowledge regarding potential iRBD-related changes occurring in SCNs lateralized in the right hemisphere. We used coordinates published in Yeo et al. (2011) that represent regions robustly assigned to large-scale resting-state networks.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was funded by the Canadian Institutes of Health Research, Fonds de recherche du Québec – Santé and W. Garfield Weston Foundation

AUTHORS' ROLES

David Rémillard-Pelchat: study concept and design, data acquisition, analysis and interpretation, manuscript drafting.

Shady Rahayel: study concept and design, data acquisition, analysis and interpretation, manuscript revision for content.

Simona Maria Brambati: study concept and design, data analysis and interpretation, study supervision and manuscript revision for content.

Ronald B. Postuma: study concept and design, data acquisition, funding, manuscript revision for content.

Jacques Montplaisir: study concept and design, data acquisition, funding, manuscript revision for content.

Amélie Pelletier: data acquisition, and manuscript revision for content.

Julie Carrier: data acquisition, manuscript revision for content.

Jean-François Gagnon: study concept and design, data analysis and interpretation, study supervision and coordination, funding, manuscript revision for content.

FINANCIAL DISCLOSURES OF ALL AUTHORS

This study and authors were funded by the Canadian Institutes of Health Research (RBP, JM, OM, JC, JFG), the Fonds de recherche du Québec – Santé (JFG) and the W. Garfield Weston Foundation (RBP, JM, JFG). DRP received grants from the Fonds de recherche du Québec – Santé and Parkinson Canada. SR received grants from Parkinson Canada, Alzheimer Society Canada, and Brain Canada. RBP received personal compensation for travel, speaker fees, and consultation from Biotie, Biogen, Boehringer-Ingelheim, Roche, and Teva Neurosciences, outside the submitted work. JM received personal compensation for consultancy services from Takeda, Merck, Paldin and Eisai outside the submitted work. He also holds a Canada Research Chair in Sleep Medicine. JFG holds a Canada Research Chair in Cognitive Decline in Pathological Aging.

3.7 REFERENCES

- Alexander-Bloch, A., Giedd, J. N., & Bullmore, E. (2013). Imaging structural co-variance between human brain regions. *Nat Rev Neurosci*, *14*(5), 322-336. <https://doi.org/10.1038/nrn3465>
- Alexander-Bloch, A., Raznahan, A., Bullmore, E., & Giedd, J. (2013). The convergence of maturational change and structural covariance in human cortical networks. *J Neurosci*, *33*(7), 2889-2899. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3554-12.2013>
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2010). Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron*, *65*(4), 550-562. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005>
- Arnaldi, D., Chincarini, A., De Carli, F., Famà, F., Girtler, N., Brugnolo, A., Pardini, M., Massa, F., Meli, R., Schenone, C., Bauckneht, M., Morbelli, S., & Nobili, F. (2021). The fate of patients with REM sleep behavior disorder and mild cognitive impairment. *Sleep Med*, *79*, 205-210. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.02.011>
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, *38*(1), 95-113.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (Vol. 5). American psychiatric association Washington, DC.
- Bohbot, V. D., Lerch, J., Thorndycraft, B., Iaria, G., & Zijdenbos, A. P. (2007). Gray matter differences correlate with spontaneous strategies in a human virtual navigation task. *J Neurosci*, *27*(38), 10078-10083. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1763-07.2007>
- Brcina, N., Hohenfeld, C., Heidbreder, A., Mirzazade, S., Krahe, J., Wojtala, J., Binkofski, F., Schulz, J. B., Schiefer, J., Reetz, K., & Dogan, I. (2021). Increased neural motor activation and functional reorganization in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*, *92*, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.10.019>
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., FitzGerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br J Clin Psychol*, *21*(1), 1-16. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1982.tb01421.x>
- Buckner, R. L., Krienen, F. M., Castellanos, A., Diaz, J. C., & Yeo, B. T. (2011). The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, *106*(5), 2322-2345. <https://doi.org/10.1152/jn.00339.2011>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*, *10*(3), 186-198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2012). The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci*, *13*(5), 336-349. <https://doi.org/10.1038/nrn3214>
- Byun, J. I., Cha, K. S., Kim, M., Lee, W. J., Lee, H. S., Sunwoo, J. S., Shin, J. W., Kim, T. J., Jun, J. S., Kim, H. J., Shin, W. C., Schenck, C. H., Lee, S. K., & Jung, K. Y. (2022). Association of Nucleus Basalis of

- Meynert Functional Connectivity and Cognition in Idiopathic Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder. *J Clin Neurol*, 18(5), 562-570. <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.18.5.562>
- Byun, J. I., Cha, K. S., Kim, M., Lee, W. J., Lee, H. S., Sunwoo, J. S., Shin, J. W., Kim, T. J., Moon, J., Lee, S. T., Jung, K. H., Chu, K., Kim, M. H., Kim, H. J., Shin, W. C., Lee, S. K., & Jung, K. Y. (2021). Altered insular functional connectivity in isolated REM sleep behavior disorder: a data-driven functional MRI study. *Sleep Med*, 79, 88-93. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.12.038>
- Byun, J. I., Kim, H. W., Kang, H., Cha, K. S., Sunwoo, J. S., Shin, J. W., Moon, J., Lee, S. T., Jung, K. H., Chu, K., Kim, M., Shin, W. C., Lee, D. S., Schenck, C. H., Lee, S. K., & Jung, K. Y. (2020). Altered resting-state thalamo-occipital functional connectivity is associated with cognition in isolated rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 69, 198-203. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.01.010>
- Campabadal, A., Abos, A., Segura, B., Serradell, M., Uribe, C., Baggio, H. C., Gaig, C., Santamaria, J., Compta, Y., Bargallo, N., Junque, C., & Iranzo, A. (2020). Disruption of posterior brain functional connectivity and its relation to cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neuroimage Clin*, 25, 102138. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102138>
- Campabadal, A., Segura, B., Junque, C., & Iranzo, A. (2021). Structural and functional magnetic resonance imaging in isolated REM sleep behavior disorder: A systematic review of studies using neuroimaging software. *Sleep Med Rev*, 59, 101495. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2021.101495>
- Cesari, M., Heidbreder, A., St Louis, E. K., Sixel-Döring, F., Bliwise, D. L., Baldelli, L., Bes, F., Fantini, M. L., Iranzo, A., Knudsen-Heier, S., Mayer, G., McCarter, S., Nepozitek, J., Pavlova, M., Provini, F., Santamaria, J., Sunwoo, J. S., Videnovic, A., Högl, B.,...Stefani, A. (2022). Video-polysomnography procedures for diagnosis of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) and the identification of its prodromal stages: guidelines from the International RBD Study Group. *Sleep*, 45(3). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab257>
- Chen, M., Li, Y., Chen, J., Gao, L., Sun, J., Gu, Z., Wu, T., & Chan, P. (2022). Structural and functional brain alterations in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *J Neuroradiol*, 49(1), 66-72. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2020.04.007>
- Choi, E. Y., Yeo, B. T., & Buckner, R. L. (2012). The organization of the human striatum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, 108(8), 2242-2263. <https://doi.org/10.1152/jn.00270.2012>
- Chou, K. H., Lin, W. C., Lee, P. L., Tsai, N. W., Huang, Y. C., Chen, H. L., Cheng, K. Y., Chen, P. C., Wang, H. C., Lin, T. K., Li, S. H., Lin, W. M., Lu, C. H., & Lin, C. P. (2015). Structural covariance networks of striatum subdivision in patients with Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*, 36(4), 1567-1584. <https://doi.org/10.1002/hbm.22724>
- Clos, M., Rottschy, C., Laird, A. R., Fox, P. T., & Eickhoff, S. B. (2014). Comparison of structural covariance with functional connectivity approaches exemplified by an investigation of the left anterior insula. *Neuroimage*, 99, 269-280. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.030>

- Di, X., Gohel, S., Thielcke, A., Wehrl, H. F., & Biswal, B. B. (2017). Do all roads lead to Rome? A comparison of brain networks derived from inter-subject volumetric and metabolic covariance and moment-to-moment hemodynamic correlations in old individuals. *Brain Struct Funct*, 222(8), 3833-3845. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1438-7>
- DuPre, E., & Spreng, R. N. (2017). Structural covariance networks across the life span, from 6 to 94 years of age. *Netw Neurosci*, 1(3), 302-323. https://doi.org/10.1162/NETN_a_00016
- Ellmore, T. M., Castriotta, R. J., Hendley, K. L., Aalbers, B. M., Furr-Stimming, E., Hood, A. J., Suescun, J., Beurlot, M. R., Hendley, R. T., & Schiess, M. C. (2013). Altered nigrostriatal and nigrocortical functional connectivity in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep*, 36(12), 1885-1892. <https://doi.org/10.5665/sleep.3222>
- Fahn, S. (1987). Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent developments in Parkinson's disease*, 153-163.
- Forsberg, L., Sigurdsson, S., Launer, L. J., Gudnason, V., & Ullén, F. (2019). Structural covariability hubs in old age. *Neuroimage*, 189, 307-315. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.032>
- Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect*, 1(1), 13-36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Gagnon, J. F., Vendette, M., Postuma, R. B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 66(1), 39-47. <https://doi.org/10.1002/ana.21680>
- Génier Marchand, D., Montplaisir, J., Postuma, R. B., Rahayel, S., & Gagnon, J. F. (2017). Detecting the Cognitive Prodrome of Dementia with Lewy Bodies: A Prospective Study of REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, 40(1). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw014>
- Génier Marchand, D., Postuma, R. B., Escudier, F., De Roy, J., Pelletier, A., Montplaisir, J., & Gagnon, J. F. (2018). How does dementia with Lewy bodies start? prodromal cognitive changes in REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, 83(5), 1016-1026. <https://doi.org/10.1002/ana.25239>
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D.,...LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 23(15), 2129-2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
- Gong, G., He, Y., Chen, Z. J., & Evans, A. C. (2012). Convergence and divergence of thickness correlations with diffusion connections across the human cerebral cortex. *Neuroimage*, 59(2), 1239-1248. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.017>
- Habich, A., Wahlund, L. O., Westman, E., Dierks, T., & Ferreira, D. (2023). (Dis-)Connected Dots in Dementia with Lewy Bodies-A Systematic Review of Connectivity Studies. *Mov Disord*, 38(1), 4-15. <https://doi.org/10.1002/mds.29248>

- Hanyu, H., Inoue, Y., Sakurai, H., Kanetaka, H., Nakamura, M., Miyamoto, T., Sasai, T., & Iwamoto, T. (2011). Regional cerebral blood flow changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Eur J Neurol*, 18(5), 784-788. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03283.x>
- Hanyu, H., Inoue, Y., Sakurai, H., Kanetaka, H., Nakamura, M., Miyamoto, T., Sasai, T., & Iwamoto, T. (2012). Voxel-based magnetic resonance imaging study of structural brain changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*, 18(2), 136-139. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.08.023>
- Holmes, A. J., Hollinshead, M. O., O'Keefe, T. M., Petrov, V. I., Fariello, G. R., Wald, L. L., Fischl, B., Rosen, B. R., Mair, R. W., Roffman, J. L., Smoller, J. W., & Buckner, R. L. (2015). Brain Genomics Superstruct Project initial data release with structural, functional, and behavioral measures. *Sci Data*, 2, 150031. <https://doi.org/10.1038/sdata.2015.31>
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications* (1st ed ed.). American Academy of Sleep Medicine.
- Koini, M., Duering, M., Gesierich, B. G., Rombouts, S., Ropele, S., Wagner, F., Enzinger, C., & Schmidt, R. (2018). Grey-matter network disintegration as predictor of cognitive and motor function with aging. *Brain Struct Funct*, 223(5), 2475-2487. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1642-0>
- Koziol, L. F., Budding, D., Andreasen, N., D'Arrigo, S., Bulgheroni, S., Imamizu, H., Ito, M., Manto, M., Marvel, C., Parker, K., Pezzulo, G., Ramnani, N., Riva, D., Schmahmann, J., Vandervert, L., & Yamazaki, T. (2014). Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum*, 13(1), 151-177. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0511-x>
- Leh, S. E., Petrides, M., & Strafella, A. P. (2010). The neural circuitry of executive functions in healthy subjects and Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 70-85. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.88>
- Li, G., Chen, Z., Zhou, L., Zhao, A., Niu, M., Li, Y., Luo, N., Kang, W., & Liu, J. (2021). Altered structure and functional connectivity of the central autonomic network in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *J Sleep Res*, 30(3), e13136. <https://doi.org/10.1111/jsr.13136>
- Li, X., Pu, F., Fan, Y., Niu, H., Li, S., & Li, D. (2013). Age-related changes in brain structural covariance networks. *Front Hum Neurosci*, 7, 98. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00098>
- Li, X., Xing, Y., Schwarz, S. T., & Auer, D. P. (2017). Limbic grey matter changes in early Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*, 38(7), 3566-3578. <https://doi.org/10.1002/hbm.23610>
- Liu, J., Shuai, G., Fang, W., Zhu, Y., Chen, H., Wang, Y., Li, Q., Han, Y., Zou, D., & Cheng, O. (2021). Altered regional homogeneity and connectivity in cerebellum and visual-motor relevant cortex in Parkinson's disease with rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 82, 125-133. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.03.041>
- Maiti, B., Koller, J. M., Snyder, A. Z., Tanenbaum, A. B., Norris, S. A., Campbell, M. C., & Perlmutter, J. S. (2020). Cognitive correlates of cerebellar resting-state functional connectivity in Parkinson disease. *Neurology*, 94(4), e384-e396. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000008754>

- Mala, C., Havlík, F., Mana, J., Nepožitek, J., Dostálová, S., Růžička, E., Šonka, K., Keller, J., Jech, R., Dušek, P., Bezdicek, O., & Krupička, R. (2024). Cortical and subcortical morphometric changes and their relation to cognitive impairment in isolated REM sleep behavior disorder. *Neurol Sci*, 45(2), 613-627. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-07040-z>
- Mattioli, P., Pardini, M., Famà, F., Girtler, N., Brugnolo, A., Orso, B., Meli, R., Filippi, L., Grisanti, S., Massa, F., Bauckneht, M., Miceli, A., Terzaghi, M., Morbelli, S., Nobili, F., & Arnaldi, D. (2021). Cuneus/precuneus as a central hub for brain functional connectivity of mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 48(9), 2834-2845. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05205-6>
- American Academy of Sleep Medicine, A. A. o. S. (2023). *International Classification of Sleep Disorders—Third Edition, Text Revision (ICSD-3-TR)*.
- Mesulam, M. M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol*, 28(5), 597-613. <https://doi.org/10.1002/ana.410280502>
- Miglis, M. G., Adler, C. H., Antelmi, E., Arnaldi, D., Baldelli, L., Boeve, B. F., Cesari, M., Dall'Antonia, I., Diederich, N. J., Doppler, K., Dušek, P., Ferri, R., Gagnon, J. F., Gan-Or, Z., Hermann, W., Högl, B., Hu, M. T., Iranzo, A., Janzen, A.,...Oertel, W. H. (2021). Biomarkers of conversion to α -synucleinopathy in isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. *Lancet Neurol*, 20(8), 671-684. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00176-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00176-9)
- Montembeault, M., Joubert, S., Doyon, J., Carrier, J., Gagnon, J. F., Monchi, O., Lungu, O., Belleville, S., & Brambati, S. M. (2012). The impact of aging on gray matter structural covariance networks. *Neuroimage*, 63(2), 754-759. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.052>
- Montembeault, M., Rouleau, I., Provost, J. S., & Brambati, S. M. (2016). Altered Gray Matter Structural Covariance Networks in Early Stages of Alzheimer's Disease. *Cereb Cortex*, 26(6), 2650-2662. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv105>
- Montplaisir, J., Gagnon, J. F., Fantini, M. L., Postuma, R. B., Dauvilliers, Y., Desautels, A., Rompré, S., & Paquet, J. (2010). Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 25(13), 2044-2051. <https://doi.org/10.1002/mds.23257>
- Nicastro, N., Mak, E., Surendranathan, A., Rittman, T., Rowe, J. B., & O'Brien, J. T. (2021). Altered structural connectivity networks in dementia with lewy bodies. *Brain Imaging Behav*, 15(5), 2445-2453. <https://doi.org/10.1007/s11682-020-00444-x>
- Park, K. M., Lee, H. J., Lee, B. I., & Kim, S. E. (2019). Alterations of the brain network in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: structural connectivity analysis. *Sleep Breath*, 23(2), 587-593. <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1737-0>
- Peng, C., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. (2020). Protein transmission in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*, 16(4), 199-212. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0333-7>
- Postuma, R. B. (2019). Biomarkers of Neurodegenerative Disease in Idiopathic RBD. In C. H. Schenck, B. Högl, & A. Videnovic (Eds.), *Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder* (pp. 527-540). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90152-7_36

- Rahayel, S., Postuma, R., Montplaisir, J., Génier Marchand, D., Escudier, F., Gaubert, M., Bourgouin, P. A., Carrier, J., Monchi, O., Joubert, S., Blanc, F., & Gagnon, J. F. (2018). Cortical and subcortical gray matter bases of cognitive deficits in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *90*(20), e1759-e1770. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005523>
- Rahayel, S., Postuma, R. B., Baril, A. A., Mistic, B., Pelletier, A., Soucy, J. P., Montplaisir, J., Dagher, A., & Gagnon, J. F. (2024). (99m)Tc-HMPAO SPECT Perfusion Signatures Associated With Clinical Progression in Patients With Isolated REM Sleep Behavior Disorder. *Neurology*, *102*(4), e208015. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000208015>
- Rahayel, S., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Bedetti, C., Brambati, S., Carrier, J., Monchi, O., Bourgouin, P. A., Gaubert, M., & Gagnon, J. F. (2018). Abnormal Gray Matter Shape, Thickness, and Volume in the Motor Cortico-Subcortical Loop in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Association with Clinical and Motor Features. *Cereb Cortex*, *28*(2), 658-671. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx137>
- Rahayel, S., Tremblay, C., Vo, A., Mistic, B., Lehericy, S., Arnulf, I., Vidailhet, M., Corvol, J. C., Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Lewis, S., Matar, E., Ehgoetz Martens, K., Borghammer, P., Knudsen, K., Hansen, A. K., Monchi, O., Gan-Or, Z., & Dagher, A. (2023). Mitochondrial function-associated genes underlie cortical atrophy in prodromal synucleinopathies. *Brain*, *146*(8), 3301-3318. <https://doi.org/10.1093/brain/awad044>
- Rahayel, S., Tremblay, C., Vo, A., Zheng, Y. Q., Lehericy, S., Arnulf, I., Vidailhet, M., Corvol, J. C., Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Lewis, S., Matar, E., Ehgoetz Martens, K., Borghammer, P., Knudsen, K., Hansen, A., Monchi, O., Mistic, B., & Dagher, A. (2022). Brain atrophy in prodromal synucleinopathy is shaped by structural connectivity and gene expression. *Brain*, *145*(9), 3162-3178. <https://doi.org/10.1093/brain/awac187>
- Raichle, M. E. (2015). The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci*, *38*, 433-447. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Raut, R. V., Snyder, A. Z., & Raichle, M. E. (2020). Hierarchical dynamics as a macroscopic organizing principle of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *117*(34), 20890-20897. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003383117>
- Reid, A. T., Hoffstaedter, F., Gong, G., Laird, A. R., Fox, P., Evans, A. C., Amunts, K., & Eickhoff, S. B. (2017). A seed-based cross-modal comparison of brain connectivity measures. *Brain Struct Funct*, *222*(3), 1131-1151. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1264-3>
- Rémillard-Pelchat, D., Rahayel, S., Gaubert, M., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Pelletier, A., Monchi, O., Brambati, S. M., Carrier, J., & Gagnon, J. F. (2022). Comprehensive Analysis of Brain Volume in REM Sleep Behavior Disorder with Mild Cognitive Impairment. *J Parkinsons Dis*, *12*(1), 229-241. <https://doi.org/10.3233/jpd-212691>
- Rolinski, M., Griffanti, L., Piccini, P., Roussakis, A. A., Szewczyk-Krolikowski, K., Menke, R. A., Quinnell, T., Zaiwalla, Z., Klein, J. C., Mackay, C. E., & Hu, M. T. (2016). Basal ganglia dysfunction in idiopathic REM sleep behaviour disorder parallels that in early Parkinson's disease. *Brain*, *139*(Pt 8), 2224-2234. <https://doi.org/10.1093/brain/aww124>

- Schenck, C. H. (2023). Update on Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder (RBD): Focus on Its Strong Association with α -Synucleinopathies. *Clinical and Translational Neuroscience*, 7(3), 19. <https://www.mdpi.com/2514-183X/7/3/19>
- Schmahmann, J. D., & Pandya, D. N. (2007). The complex history of the fronto-occipital fasciculus. *J Hist Neurosci*, 16(4), 362-377. <https://doi.org/10.1080/09647040600620468>
- Seeley, W. W., Crawford, R. K., Zhou, J., Miller, B. L., & Greicius, M. D. (2009). Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*, 62(1), 42-52. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.03.024>
- Spreng, R. N., DuPre, E., Ji, J. L., Yang, G., Diehl, C., Murray, J. D., Pearlson, G. D., & Anticevic, A. (2019). Structural covariance reveals alterations in control and salience network integrity in chronic schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 29(12), 5269-5284.
- Spreng, R. N., & Turner, G. R. (2013). Structural covariance of the default network in healthy and pathological aging. *J Neurosci*, 33(38), 15226-15234. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2261-13.2013>
- Tang, S., Wang, Y., Liu, Y., Chau, S. W., Chan, J. W., Chu, W. C., Abrigo, J. M., Mok, V. C., & Wing, Y. K. (2022). Large-scale network dysfunction in α -Synucleinopathy: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *EBioMedicine*, 77, 103915. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103915>
- Tessitore, A., Cirillo, M., & De Micco, R. (2019). Functional Connectivity Signatures of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, 9(4), 637-652. <https://doi.org/10.3233/jpd-191592>
- Vacca, M., Assogna, F., Pellicano, C., Chiaravalloti, A., Placidi, F., Izzi, F., Camedda, R., Schillaci, O., Spalletta, G., Lombardo, C., Mercuri, N. B., & Liguori, C. (2022). Neuropsychiatric, neuropsychological, and neuroimaging features in isolated REM sleep behavior disorder: The importance of MCI. *Sleep Med*, 100, 230-237. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.08.018>
- van den Heuvel, M. P., & Sporns, O. (2013). Network hubs in the human brain. *Trends Cogn Sci*, 17(12), 683-696. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.012>
- Vendette, M., Gagnon, J. F., Soucy, J. P., Gosselin, N., Postuma, R. B., Tuineag, M., Godin, I., & Montplaisir, J. (2011). Brain perfusion and markers of neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 26(9), 1717-1724. <https://doi.org/10.1002/mds.23721>
- Wakasugi, N., Togo, H., Mukai, Y., Nishikawa, N., Sakamoto, T., Murata, M., Takahashi, Y., Matsuda, H., & Hanakawa, T. (2021). Prefrontal network dysfunctions in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*, 85, 72-77. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.03.005>
- Wolters, A. F., van de Weijer, S. C. F., Leentjens, A. F. G., Duits, A. A., Jacobs, H. I. L., & Kuijf, M. L. (2019). Resting-state fMRI in Parkinson's disease patients with cognitive impairment: A meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*, 62, 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.12.016>
- Yamada, G., Ueki, Y., Oishi, N., Oguri, T., Fukui, A., Nakayama, M., Sano, Y., Kandori, A., Kan, H., Arai, N., Sakurai, K., Wada, I., & Matsukawa, N. (2019). Nigrostriatal Dopaminergic Dysfunction and

Altered Functional Connectivity in REM Sleep Behavior Disorder With Mild Motor Impairment. *Front Neurol*, 10, 802. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00802>

Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, 106(3), 1125-1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>

Yoon, E. J., Lee, J. Y., Kim, H., Yoo, D., Shin, J. H., Nam, H., Jeon, B., & Kim, Y. K. (2022). Brain Metabolism Related to Mild Cognitive Impairment and Phenoconversion in Patients With Isolated REM Sleep Behavior Disorder. *Neurology*, 98(24), e2413-e2424. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000200326>

Zhou, C., Gao, T., Guo, T., Wu, J., Guan, X., Zhou, W., Huang, P., Xuan, M., Gu, Q., Xu, X., Xia, S., Kong, D., Wu, J., & Zhang, M. (2020). Structural Covariance Network Disruption and Functional Compensation in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*, 12, 199. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00199>

Zielinski, B. A., Gennatas, E. D., Zhou, J., & Seeley, W. W. (2010). Network-level structural covariance in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(42), 18191-18196. <https://doi.org/10.1073/pnas.1003109107>

3.8 TABLES

Tableau 3.1 Coordinates of seed regions used for SCN analyses

Seed region	MNI Coordinates		
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
Default-mode network			
<i>Angular gyrus</i>	-41	-60	29
<i>Middle temporal gyrus</i>	-64	-20	-9
<i>Precuneus</i>	-7	-52	26
<i>Thalamus</i>	-4	-12	12
Frontoparietal network			
<i>Middle frontal gyrus</i>	-40	50	7
<i>Striatum</i>	-12	10	8
Dorsal attention network			
<i>Middle temporal gyrus</i>	-51	-64	-2
Ventral attention network			
<i>Insula</i>	-31	11	8
Visual network			
<i>Cuneus</i>	-3	-74	23
Somatomotor network			
<i>Precentral gyrus</i>	-41	-20	62

Tableau 3.2 Sociodemographic and clinical characteristics of participants

Variable	Controls (A)	iRBD without MCI (B)	iRBD with MCI (C)	P value	Post-hoc
Age, y	63.3 (8.1)	64.4 (7.2)	67.9 (4.5)	0.09 ^a	-
Men, n (%)	25 (61)	30 (86)	11 (65)	0.04 ^b	B>A (<i>p</i> =0.02 ^c)
Education, y	14.6 (4.1)	14.2 (3.5)	12.1 (3.8)	0.07 ^a	-
Handedness, % right-hander	98	94	100		
RBD duration (symptoms), y	-	11.1 (11.2)	12.6 (13.3)	0.63 ^d	
RBD duration (diagnosis), y	-	1.6 (2.2)	1.6 (2.1)	0.70 ^d	
UPDRS-III, total	-	3.5 (2.5)	5.5 (4.9)	0.15 ^d	
MoCA	27.97 (1.4)	27 (2.0)	24.18 (3.2)	<0.001 ^e	C<B (<i>p</i> =0.007 ^f), A (<i>p</i> <0.001 ^f)
MMSE	29.36 (0.7)	28.29 (1.2)	27.43 (2.3)	<0.001 ^e	A>C (<i>p</i> =0.002 ^f); B (<i>p</i> =0.001 ^f)
Cognitive composite <i>z</i> scores					
Attention/executive functions	-	0.28 (0.48)	-0.59 (0.62)	<0.001 ^g	
Learning/memory	-	0.31 (0.67)	-0.63 (0.65)	<0.001 ^g	
Visuospatial abilities	-	0.23 (0.50)	-0.45 (0.84)	0.002 ^g	
TIV	1.42 (0.13)	1.46 (0.14)	1.39 (0.11)	0.29 ^a	

Data are shown as mean (SD).

iRBD, isolated rapid-eye-movement sleep behavior disorder; MCI, mild cognitive impairment; UPDRS-III, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III; MMSE, Mini-Mental State Examination; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; TIV, Total Intracranial Volume.

^aAnalysis of variance.

^bFisher-Freeman-Halton exact test for contingency.

^cChi-square.

^dMann-Whitney *U* test.

^eKruskall-Wallis *H* test.

^fDunn's post-hoc test with Bonferroni correction for multiple comparisons.

^gStudent *t* test.

Tableau 3.3 Structural association results for group contrasts

Seed regions and contrasts	Associated areas	Cluster size, voxels	Cluster peak, MNI coordinates			<i>p</i>
			x	y	z	
Default-mode network						
<i>Seed region (precuneus)</i>						
iRBD without MCI > iRBD with MCI	L Cerebellum	3819	-30	-68	-51	<0.001
iRBD without MCI > iRBD with MCI	R Cerebellum	3655	26	-63	-47	<0.001
Controls > iRBD with MCI	L Cerebellum	1911	-30	-71	-51	0.001
Controls > iRBD with MCI	R Cerebellum	2666	29	-69	-51	<0.001
Frontoparietal network						
<i>Seed region (middle frontal gyrus)</i>						
Controls > iRBD with MCI	R Middle occipital gyrus	1776	30	-98	14	0.002
Visual network						
<i>Seed region (cuneus)</i>						
Controls < iRBD with MCI	L Cerebellum	1395	-45	-47	-48	0.007
Controls < iRBD with MCI	R Cerebellum	1064	35	-44	-53	0.026

iRBD, idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder; MCI, mild cognitive impairment; L, Left; R, Right; MNI, Montreal Neurological Institute; FWE, Family-wise error.
p values are at the cluster-level and are FWE-corrected.

Tableau 3.4 Supplementary material

Variable	Controls (17)	iRBD with MCI (17)	<i>P</i> value	Post-hoc test
Age, y	67 (8.9)	67.9 (4.5)	0.691 ^a	-
Men, n (%)	11 (65)	11 (65)	1.00 ^b	-
Education	12.9 (3.8)	12.1 (3.8)	0.502 ^a	-

Data are shown as mean (SD).

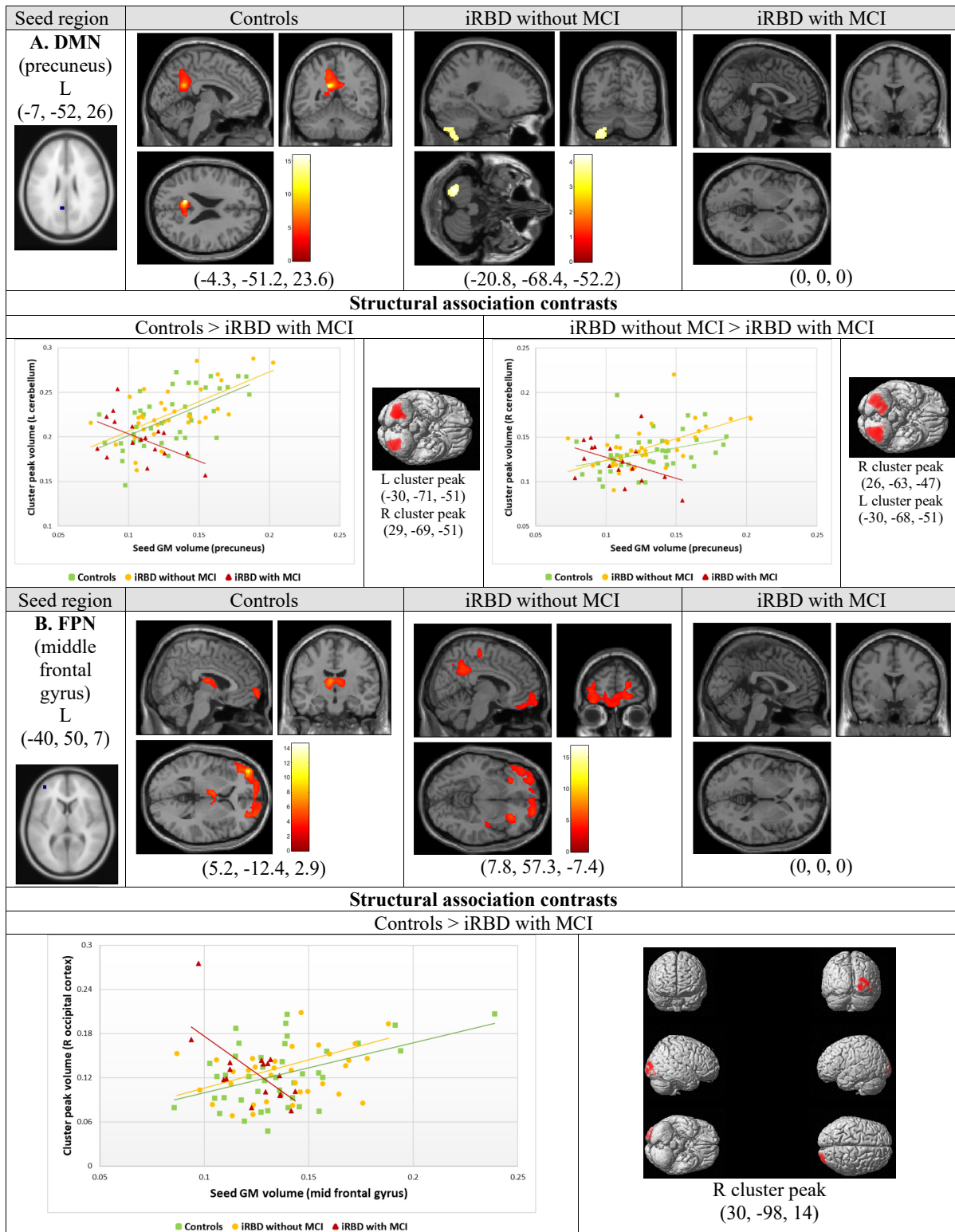
iRBD, idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder; MCI, mild cognitive impairment.

^aAnalysis of variance.

^bFisher-Freeman-Halton exact test for contingency.

3.9 FIGURES

Figure 3.1 Structural association contrasts and corresponding SCNs



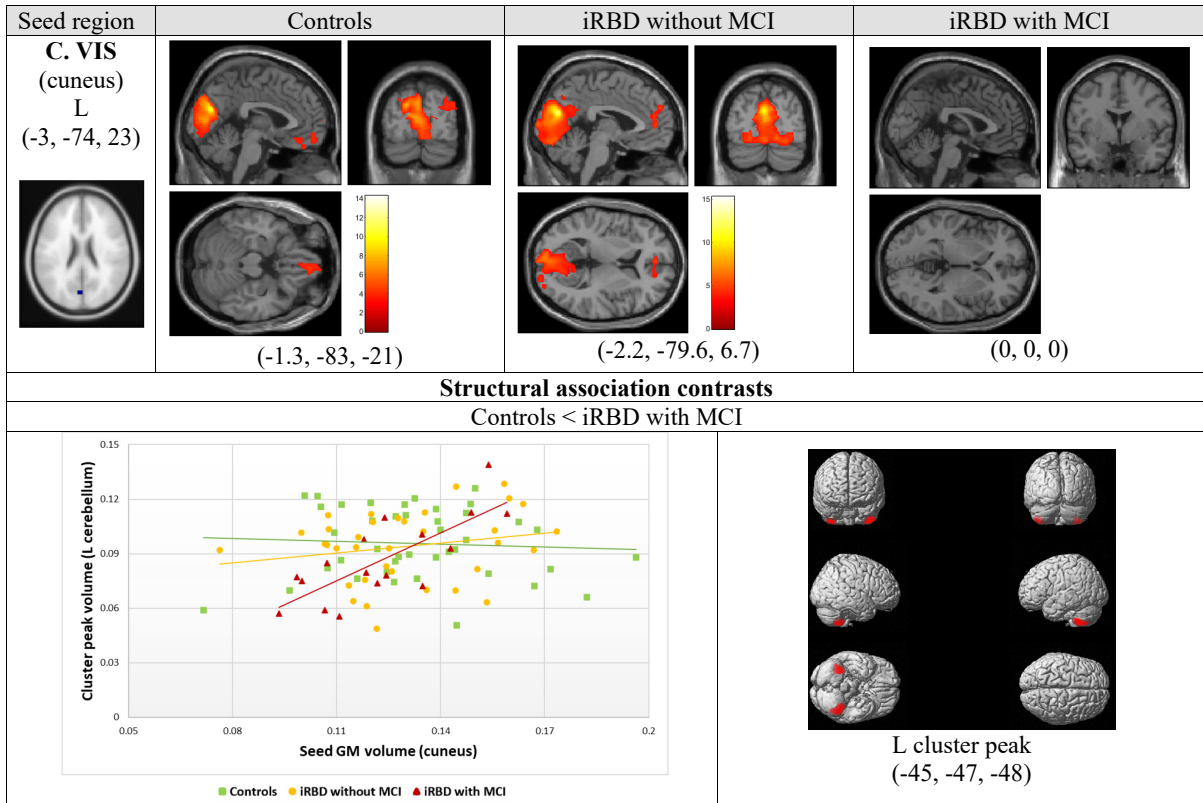
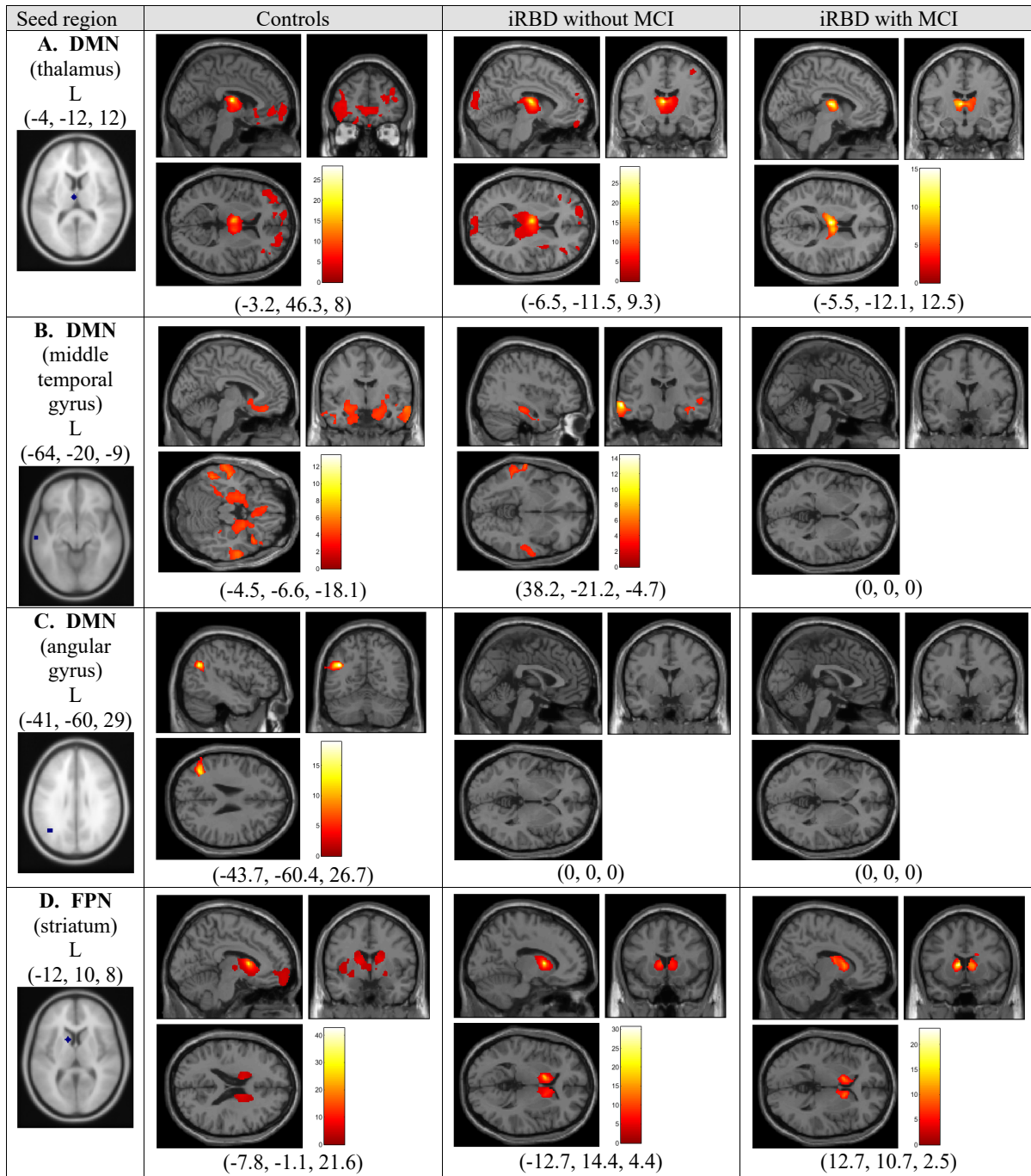


Figure 3.2 SCNs for remaining seed regions



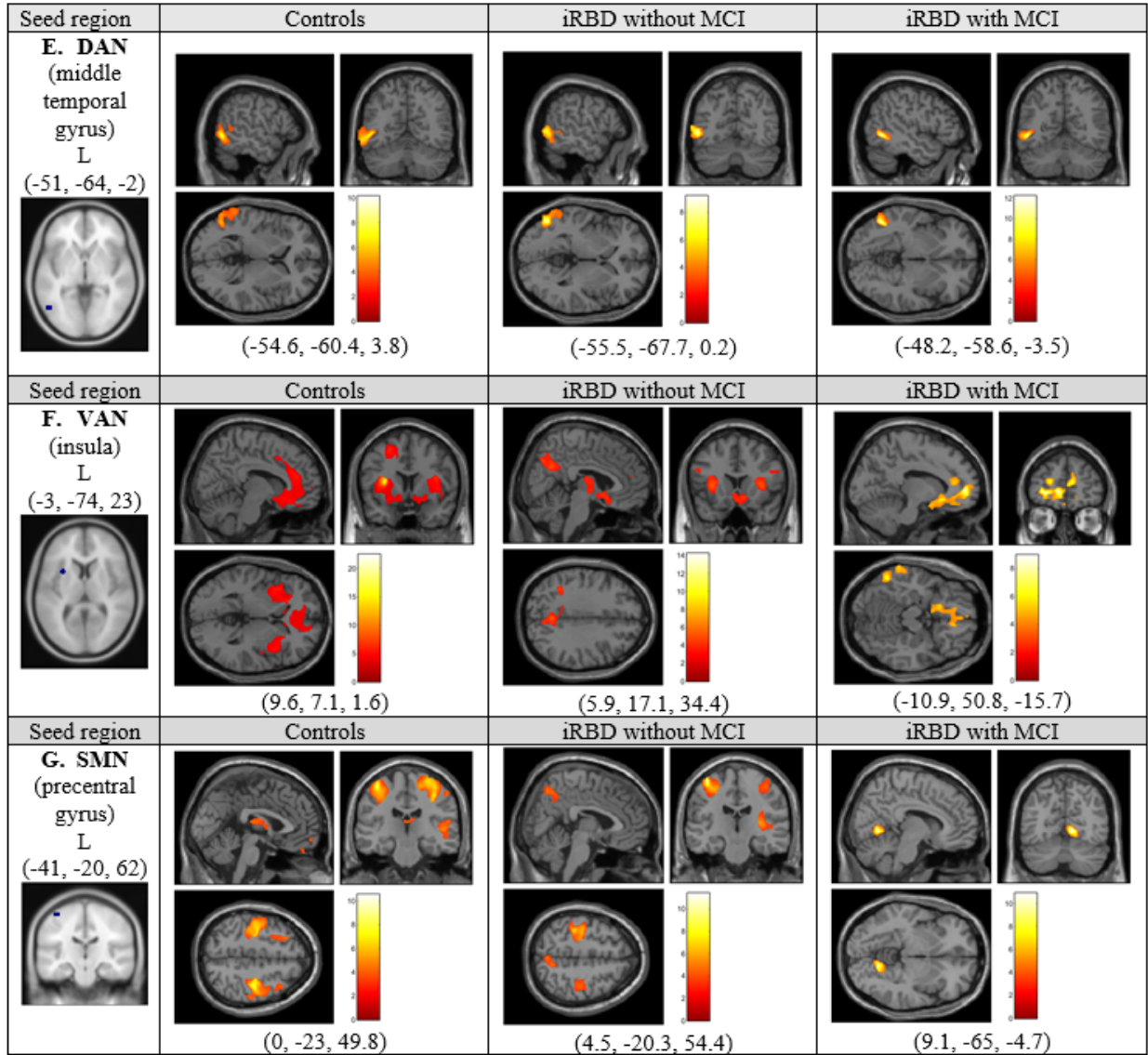
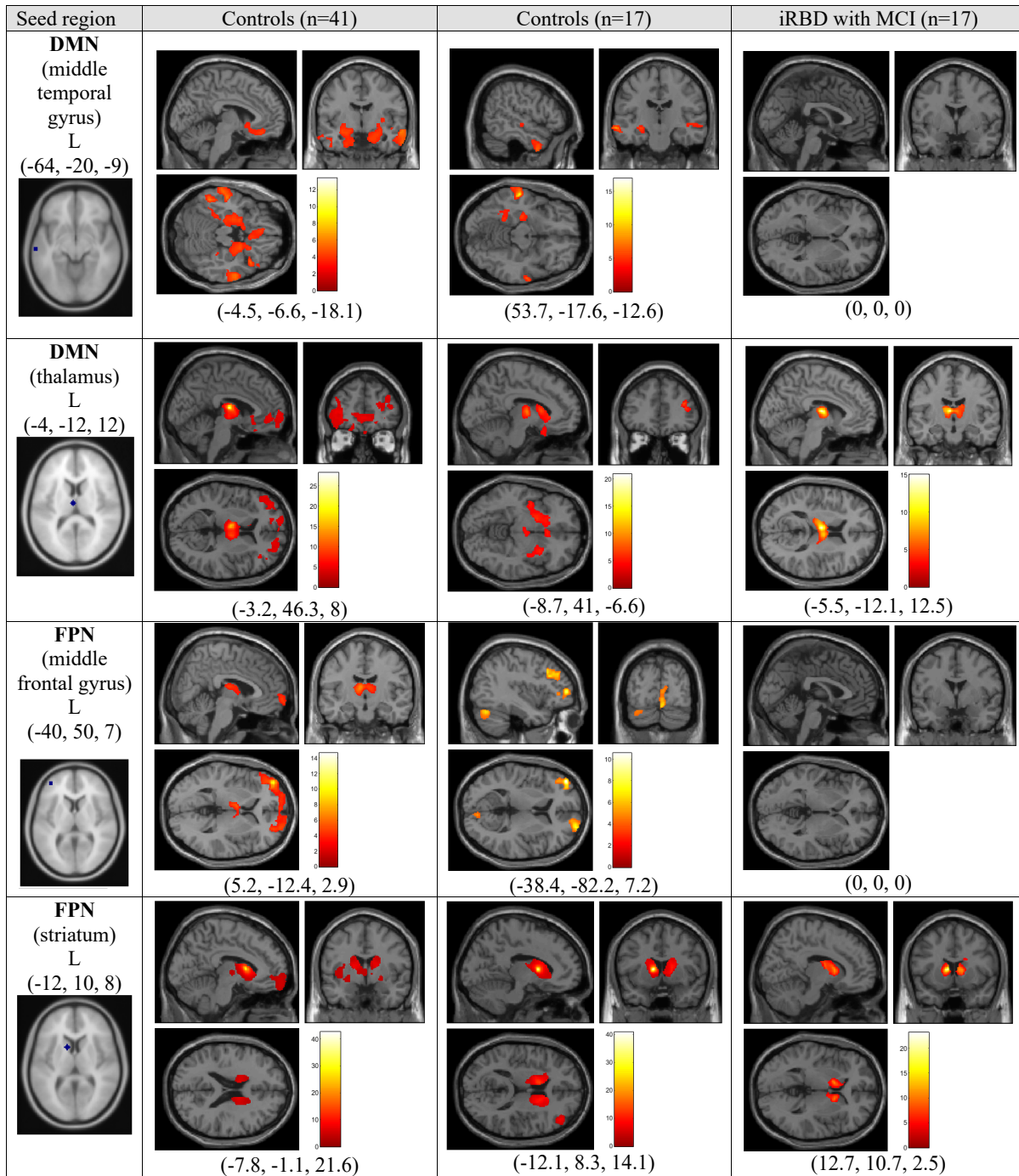
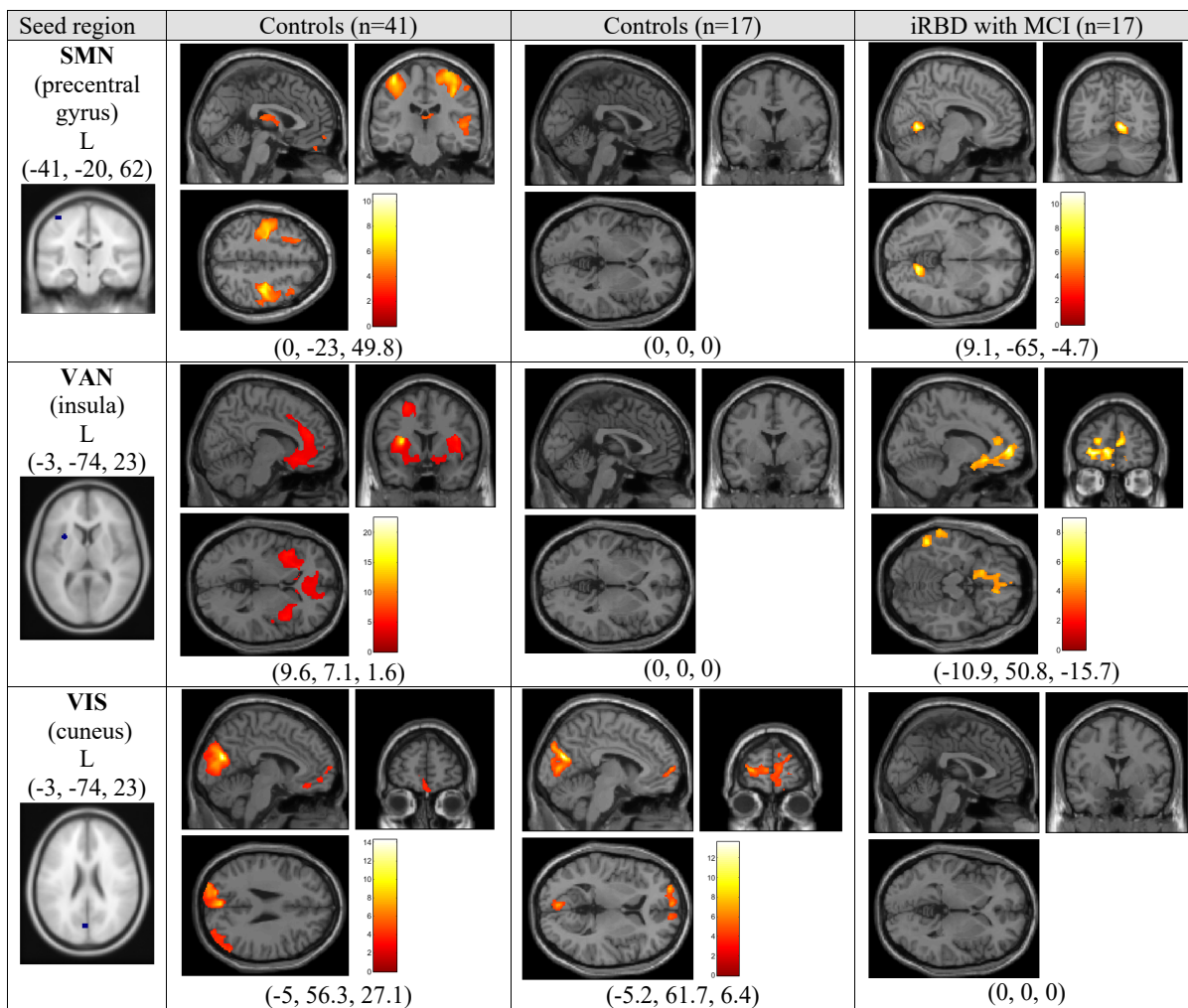


Figure 3.3 Supplementary material





3.10 FIGURE LEGENDS

3.10.1 Figure 1. Significant structural association contrasts and corresponding SCNs.

Results of multiple regression models performed in iRBD patients with and without MCI and controls and iRBD with MCI groups separately along with results of F-contrasts.

Top left cell of each section displays the seed region with MNI coordinates and associated functional network. Significant results were obtained for seeds located in the precuneus **(A)**, middle frontal gyrus **(B)**, and cuneus **(C)**. Next to the seed are results of the multiple regression models performed in each group overlaid on a standard brain template, representing structural covariance networks. Heat bar indicates T values, with red-white areas representing significant correlation with the seed region while controlling for age, sex and TIV. Results were considered significant at $p < 0.001$ at the voxel level (uncorrected) and at $p < 0.05$ at the cluster level (FWE correction).

The second row of each section shows results of structural association contrasts. Clusters of voxels expressing between-group differences in strength of regression slopes with seed volume (structural association) are rendered on a standard brain template. Covariates include age, sex and TIV. Results were considered significant at $p < 0.001$ at the voxel level (uncorrected) and at $p < 0.05$ at the cluster level (FWE correction). The scatter plots represent the gray matter volume in the network's seed region (x axis) as a function of the gray matter volume extracted from a 4-mm spherical mask centered on the cluster peak (y axis).

3.10.2 Figure 2. SCNs for other seeds.

Results of multiple regression models performed in Control, iRBD without MCI, and iRBD with MCI groups separately for seeds which did not yield significant differences in structural association.

The first column displays the seed region with MNI coordinates and the associated functional network for each analysis. Each row shows the structural covariance networks in each group. Heat bar indicates T values, with red-white areas representing significant correlation with the seed region while controlling for age, sex and TIV. Results were considered significant at $p < 0.001$ at the voxel level (uncorrected) and at $p < 0.05$ at the cluster level (FWE correction).

3.10.3 Supplementary material – Figure 1.

Results of even-group analyses - multiple regression models performed in a subsample of controls (n = 17) compared to the entire sample (n = 41) and iRBD patients with MCI (n=17).

The first column displays the seed region with MNI coordinates and the associated functional network. Rows show the structural covariance networks obtained in each group. Heat bar indicates T values, with red-white areas representing significant correlation with the seed region while controlling for age, sex and TIV. Results were considered significant at $p < 0.001$ at the voxel level (uncorrected) and at $p < 0.05$ at the cluster level (FWE correction).

CHAPITRE 4

DISCUSSION GÉNÉRALE

Le TCSPi est aujourd’hui considéré comme une synucléinopathie prodromique (Dauvilliers et al., 2018; Miglis et al., 2021). Le biomarqueur des synucléinopathies, soit l’alpha-synucléine, peut maintenant être détectée dans le LCR de la plupart des patients vivant avec le TCSPi, et la majorité des patients développeront une MP ou une DCL en quelques années (Galbiati et al., 2019; Iranzo et al., 2021; Siderowf et al., 2023). Il est également bien établi que la présence de troubles cognitifs dans le TCSPi augmente le risque de conversion vers une DCL ou une MP. La présence d’atteintes cognitives dans le TCSPi suggère que les processus physiopathologiques ne se confinent pas aux régions du tronc cérébral associées à l’atonie musculaire en SP et qu’ils interfèrent avec le fonctionnement des circuits neuronaux impliqués dans la cognition. En conséquence, il n’est pas surprenant que des anomalies neuroanatomiques soient identifiables chez les patients avec un TCSPi ayant un TNC léger, et qu’elles soient plus prononcées que celles retrouvées chez les patients cognitivement sains. Toutefois, malgré l’émergence de quelques études récentes, les bases neuroanatomiques du TNC léger dans le TCSPi demeurent relativement peu explorées. De nombreuses questions subsistent concernant les caractéristiques des paramètres neuroanatomiques affectés.

L’objectif général de cette thèse était de mieux caractériser les bases neuroanatomiques du TNC léger dans le TCSPi. La première étude s’est intéressée aux changements morphologiques à travers le cerveau et au sein de certaines structures cérébrales spécifiques chez cette population. De plus, afin de préciser les substrats anatomiques associées aux divers processus cognitifs, des corrélations ont été effectuées entre différentes variables morphométriques et la performance globale à trois grands domaines de la cognition, soit : (1) l’attention et les fonctions exécutives; (2) la mémoire et l’apprentissage; et (3) les habiletés visuospatiales. La deuxième étude de cette thèse visait à explorer les altérations neuroanatomiques liés au statut cognitif dans le TCSPi à l’échelle des réseaux. Pour ce faire, nous avons modélisé les réseaux de covariance structurelle émergeant des régions ancrant les principaux réseaux de connectivité fonctionnelle au repos identifiés chez l’humain. L’étendue de ces réseaux et l’association structurelle entre différentes régions ont été comparées entre les patients avec un TCSPi sur la base du statut cognitif et chez des participants contrôles.

4.1 Les bases neuroanatomiques des troubles cognitifs dans le TCSPi

4.1.1 Substrats neuroanatomiques du TNC léger dans le TCSPi

4.1.1.1 Cerveau entier

Avant la publication de la première étude de cette thèse, seulement une étude menée par notre groupe s'était intéressée aux anomalies structurelles des patients avec un TCSPi et un TNC léger. Rahayel et ses collègues (2018) ont utilisé l'épaisseur corticale, l'aire et le volume des surfaces corticales, et l'analyse surfacique sous-corticale afin de caractériser les bases anatomiques de ces patients. Les résultats ont montré un amincissement cortical dans les lobes frontaux, temporaux et occipitaux, ainsi qu'au niveau de l'insula et du cortex cingulaire chez les patients ayant un TNC léger. Comparativement aux participants contrôles, l'amincissement cortical était encore plus étendu au niveau du cortex cingulaire et des régions frontales médianes, et touchait également le cortex entorhinal, les gyrus préfrontal moyen, le cortex paracentral et le cortex fusiforme. Au niveau sous-cortical, les patients ayant un TNC léger présentaient une contraction anormale de la surface du putamen gauche et du thalamus par rapport aux patients sans TNC léger. Par rapport aux contrôles, la contraction touchait le putamen bilatéral, le thalamus et le pallidum gauche (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018).

Bien que cette étude ait permis de révéler des changements morphologiques au niveau du néocortex et de structures sous-corticales, la segmentation de la matière grise réalisée grâce au logiciel FreeSurfer était restreinte à certaines structures du prosencéphale, incluant le néocortex, le noyau accumbens, l'amygdale, le noyau caudé, l'hippocampe, le pallidum, le putamen et le thalamus. En conséquence, l'intégrité structurelle de plusieurs régions importantes demeurait inexplorée, notamment le tronc cérébral, le cervelet, le corps calleux et les noyaux cholinergiques du prosencéphale basal, entre autres en raison de l'exclusion d'analyses de la matière blanche. La première étude de cette thèse, réalisée sur la même cohorte que celle de Rahayel et al. (2018), permet donc une vision plus complète et approfondie des altérations neuroanatomiques associées au TNC léger dans le TCSPi.

En dépit de l'utilisation de techniques complémentaires, les résultats de ces deux études convergent substantiellement, reflétant probablement la similarité conceptuelle des métriques employées. Utilisant la DBM, nous reproduisons notamment l'atrophie dans le pallidum, le thalamus et le cortex cingulaire postérieur chez les patients qui ont un TNC léger par rapport aux patients cognitivement normaux. D'autres résultats sont complémentaires : nous rapportons la présence d'atrophie dans la matière blanche,

incluant la corona radiata et la capsule interne où passent les voies motrices corticospinales, notamment, ainsi que dans le mésencéphale et le pons. Au niveau de la matière grise, nous rapportons une atrophie importante du précunéus. Par rapport aux participants contrôles, les réductions de volume sont plus étendues. Nous observons une atrophie marquée du gyrus frontal moyen, de l'insula, du cortex occipital supérieur, ainsi que des contractions bilatérales du putamen, pallidum, thalamus, amygdale, et hippocampe droit. Une réduction du volume du tronc cérébral s'étendant caudalement vers la jonction ponto-médullaire est également identifiée. Les résultats obtenus par VBM montrent que les participants avec un TCSPi qui ont un TNC léger présentent un patron d'atrophie bilatéral incluant les régions frontales et temporales, l'insula, les noyaux gris centraux (noyau caudé, putamen et pallidum) et l'amygdale. Dans l'hémisphère droit, on retrouve une atrophie de l'hippocampe, du cortex frontal moyen, du cortex cingulaire antérieur et du gyrus angulaire. Contrastant avec les résultats publiés par Rahayel et al. (2018), notre groupe de patients sans TNC léger ne diffère pas significativement des participants contrôles. En étudiant l'épaisseur corticale, ces auteurs ont rapporté une atrophie du cortex frontal médian et paracentral chez les patients sans TNC léger par rapport aux contrôles, ce qui n'a pas été reproduit dans cette thèse. Une contribution de notre étude est l'identification d'atteintes inédites au sein de plusieurs structures corticales et sous-corticales, touchant à la fois la matière grise et la matière blanche chez les patients avec un TNC léger.

Très récemment, une étude utilisant la VBM et de la DBM a comparé le cerveau de 27 patients avec un TCSPi et un TNC léger, 36 patients sans TNC et 36 participants contrôles (Mala et al., 2024). Aucune différence significative n'a été identifiée entre les trois groupes. Plusieurs variations méthodologiques pourraient expliquer les résultats divergents avec ceux obtenus dans cette thèse. D'abord, dans l'étude de Mala et al. (2024), le TNC léger était diagnostiqué lorsqu'un patient obtenait soit : (1) deux scores inférieurs à -1.5 écart type par rapport à la moyenne dans un domaine cognitif (identique à notre étude); ou bien (2) un seul score inférieur à ce seuil dans deux domaines cognitifs. De plus, 6 domaines cognitifs étaient définis dans leur étude (mémoire épisodique, attention ou mémoire de travail, fonctions exécutives, habiletés visuospatiales, vitesse de traitement de l'information et langage), versus 3 dans cette thèse. L'écart du score global au MoCA entre les patients avec et sans TNC léger était deux fois plus petit dans l'étude de Mala. En conséquence, les patients avec un TNC léger se différenciaient moins des patients sans TNC léger dans cette étude, ce qui pourrait expliquer l'absence de résultats significatifs.

4.1.1.2 Corps calleux

Le corps calleux (CC) représente la région commissurale principale du cerveau humain, regroupant approximativement 200 million d'axones myélinisés (Tomasch, 1954). Les fibres nerveuses du CC permettent à l'influx nerveux de se propager entre les hémisphères cérébraux, et plus spécifiquement entre les régions homologues du néocortex (Fitsiori et al., 2011). Le CC est anatomiquement subdivisé en quatre parties anatomiques distinctes (rostralement à caudalement) : le rostrum (ou bec), le genou, le tronc (ou corps) et le splénium (Goldstein et al., 2024). Les fibres transverses du CC permettent la communication des régions homologues selon un gradient antéro-postérieur. Par exemple, le prolongement de certaines fibres antérieures du rostrum, formant le *forceps minor*, relie différentes régions latérales et médianes des lobes frontaux, alors que le *forceps major*, émergeant du splénium, relie les régions occipitales (Fitsiori et al., 2011). Ainsi, la fonction primaire du CC est l'intégration et le transfert interhémisphérique des signaux sensoriels, moteurs et cognitifs (Goldstein et al., 2024). Des anomalies structurelles du CC – telle que l'atrophie ou la présence de signaux hyper-intenses – ont été associées au ralentissement de la vitesse de traitement et aux dysfonctions exécutives (Jokinen et al., 2007; Meguro et al., 2003).

Les analyses de RDIs conduites dans la première étude ont révélé une atrophie du segment mi-postérieur du CC chez les patients avec un TNC léger par rapport à ceux sans TNC léger. Ces résultats convergent avec l'identification récente d'altérations microstructurelles du CC dans le TCSPi par rapport aux participants contrôles (Holtbernd et al., 2021). Une atrophie du segment mi-antérieur et central du CC a également été rapportée dans la MP, particulièrement chez les patients avec un TNC majeur (Goldman et al., 2017). Dans la MP, le volume de la section mi-postérieure, notamment, est associé à la performance aux tâches mesurant les fonctions exécutives, le langage et la mémoire (Goldman et al., 2017).

Le segment mi-postérieur du CC, tel que segmenté par le logiciel FreeSurfer, correspond grossièrement à la section postérieure du tronc. Les fibres de matière blanche cheminant par cette section projettent vers l'aire motrice supplémentaire, le cortex moteur primaire et le lobe pariétal (Chao et al., 2009). Ainsi, l'atrophie de ce segment du CC est cohérente avec la présence d'atrophie dans le cortex pariétal chez les patients avec un TCSPi qui ont un TNC léger, mais aussi au sein de multiples régions associées aux voies sensorielles et motrices : la corona radiata, la capsule interne, les noyaux gris centraux, le thalamus et le tronc cérébral. Les corrélations effectuées dans le cadre de cette étude montrent d'ailleurs que la présence de contraction dans plusieurs de ces régions, incluant le mésencéphale, la capsule interne, le thalamus,

les noyaux caudés, le rostrum et le tronc du CC, ainsi que les lobes frontaux, temporaux et pariétaux est associée avec une symptomatologie motrice plus sévère. La corrélation entre l'atrophie du volume des noyaux gris centraux et la symptomatologie motrice a d'ailleurs été rapportée précédemment (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Bedetti, et al., 2018). Le volume réduit du segment mi-postérieur du CC chez les patients atteints du TNC léger suggère que cette région est aussi associée au déclin cognitif dans le TCSPi.

Le mécanisme par lequel l'atrophie du corps calleux se produit dans le TCSPi est inconnu. En revanche, la dégénérescence Wallérienne, c'est-à-dire la mort de l'axone suivant celle du corps cellulaire correspondant serait un mécanisme plausible. Dans la maladie d'Alzheimer, l'atrophie du CC est associée à l'atrophie des régions corticales correspondantes, ce qui soutient cette hypothèse (Hampel et al., 1998; Tomimoto et al., 2004).

4.1.1.3 Prosencéphale basal

Les noyaux cholinergiques du prosencéphale basal regroupent le noyau septal médian (Ch1), le noyau de la branche verticale de la bande diagonale (Ch2), le noyau de la branche horizontale de la bande diagonale (Ch3) et le noyau basal de Meynert (Ch4) (Mesulam & Geula, 1988). Collectivement, les noyaux du prosencéphale basal représentent la plus importante source de projections cholinergiques vers le néocortex, l'hippocampe et l'amygdale (Mesulam, Mufson, Levey, et al., 1983; Woolf, 1991). Alors que les noyaux Ch1 à Ch3 sont composés de 1 à 70% de neurones cholinergiques et projettent vers les structures limbiques, le noyau Ch4 en contient 90% et projette vers le néocortex et l'amygdale. Ainsi, le noyau basal de Meynert est considéré comme la source unique majeure d'innervation cholinergique pour la surface corticale (Mesulam, Mufson, Levey, et al., 1983). Les noyaux Ch1-Ch4 jouent un rôle majeur dans la cognition, notamment pour les fonctions attentionnelles, exécutives et mnésiques (Ballinger et al., 2016). Les patients atteints d'une MP – particulièrement les patients avec une MP et un TNC majeur – sont caractérisés par une atteinte de ces régions (Ballinger et al., 2016; Lee et al., 2014; Ray et al., 2018; Zhang et al., 2023) et le degré de dénervation cholinergique du cortex est associé à la sévérité des atteintes cognitives (Bohnen et al., 2015). De plus, les patients avec une MP et un TNC majeur répondent favorablement au traitement pharmacologique par Rivastigmine, un inhibiteur d'acétylcholinestérase (Weintraub et al., 2011). Ainsi, la dénervation cholinergique corticale, secondaire à la mort neuronale dans les noyaux cholinergiques du prosencéphale basal, semble jouer un rôle important dans les manifestations cognitives dans la MP. Selon le modèle de Braak, l'infiltration du noyau basal de Meynert par la pathologie de Lewy se produirait au stade III (Braak et al., 2003). L'atteinte du noyau Ch4 surviendrait

progressivement, affectant d'abord la portion antérieure du noyau avant de se propager postérieurement. L'atteinte antérieure serait associée aux difficultés exécutives, l'atteinte intermédiaire serait liée aux dysfonctions visuospatiales et aux hallucinations visuelles, et l'atteinte postérieure serait en lien avec les déficits mnésiques (Liu et al., 2015). L'atrophie du noyau Ch4 est également retrouvée dans le TNC léger associé à la maladie à corps de Lewy, la phase prodromale de la DCL (Kantarci et al., 2022).

Avant la publication de la première étude de cette thèse, aucune étude n'avait à notre connaissance étudié le volume spécifique du prosencéphale basal dans le TCSPi. Nos analyses exploratoires montrent une diminution du volume du noyau Ch4 gauche chez les patients qui ont un TNC léger par rapport aux participants contrôles. Ces résultats sont maintenant appuyés par ceux de deux études plus récentes, publiées en 2023, confirmant la présence d'atrophie du noyau basal de Meynert dans le TCSPi (Tan et al., 2023; Yang & Li, 2023). Dans l'une de ces études, l'atrophie du Ch4 était corrélée à une atteinte de la mémoire de travail (Tan et al., 2023), tandis que dans l'autre, à la performance globale au MoCA (Yang & Li, 2023). De plus, un volume réduit du noyau Ch4 était associé à une performance inférieure au MoCA au suivi, en moyenne 4 ans plus tard (Yang & Li, 2023). Une étude d'imagerie fonctionnelle en IRM a également révélé une diminution de la connectivité entre le noyau Ch4 et le cortex occipital latéral gauche et le gyrus lingual dans le TCSPi (Byun, Cha, et al., 2022). Dans cette étude, une diminution de la connectivité fonctionnelle entre le noyau basal de Meynert et le cortex occipital était associée à de plus faibles performances aux tâches de mémoire (Byun, Cha, et al., 2022). Finalement, une diminution relative de la perfusion de l'insula, du cortex frontal médian, du cortex cingulaire antérieur et du prosencéphale basal ont été associés au TNC léger dans le TCSPi et avec un risque supérieur de développer la DCL, selon une étude récente ayant utilisé la tomographie par émission monophotonique (Rahayel et al., 2024). En somme, notre étude est l'une des premières à avoir suggéré une diminution du volume de matière grise au sein de la région spécifique du noyau Ch4 chez les patients avec un TCSPi et un TNC léger.

4.1.1.4 Réseaux de covariance structurelle

Les dernières décennies sont caractérisées par une importante prolifération des travaux de recherche visant à caractériser le connectome humain. Une entreprise essentielle dans l'étude du connectome humain vise est l'approfondissement des connaissances relatives à l'organisation intrinsèque de l'activité fonctionnelle du cerveau lorsqu'il est au repos. À travers la littérature scientifique, une multitude de réseaux de connectivité ont été identifiés, lesquels peuvent se chevaucher et être désignés différemment. Le manque de consensus dans ce champ d'étude en développement contribue à limiter la comparabilité

et l'interprétabilité des résultats publiés dans le domaine de la neuroimagerie. En raison de la robustesse de l'atlas développé par Thomas Yeo et son équipe en 2011 et de leurs efforts visant à développer une taxonomie universelle des réseaux de connectivité cérébrale au repos, cet atlas est utilisé comme référence dans cette thèse (Uddin et al., 2019; Yeo et al., 2011).

4.1.1.4.1 Réseau du « mode par défaut »

Le réseau cérébral fonctionnel du « mode par défaut » (*default-mode network*, ou DMN) est représenté par une constellation de structures cérébrales actives lorsqu'un individu n'est pas engagé dans une tâche particulière (Raichle et al., 2001). Les régions cérébrales du DMN réduisent significativement leur activité lorsque des ressources cognitives doivent être mobilisées dans le but d'accomplir une tâche ; d'autres régions prennent alors la relève afin d'exécuter le travail en question. Globalement, le DMN est associé à plusieurs processus mentaux, incluant les réflexions auto-pertinentes, l'introspection, le « mind wandering » et la mémoire autobiographique (Buckner et al., 2008). Les régions principales composant le DMN sont le cortex préfrontal antérieur médian, le cortex cingulaire postérieur (incluant le précuneus), le cortex pariétal latéral (lobule pariétal inférieur), ainsi que le lobe temporal médian (hippocampe et cortex entorhinal) et latéral (Buckner et al., 2008; Raichle, 2015). Les composantes du DMN peuvent être divisées en au moins 2 sous-systèmes, en fonction de l'organisation de leur activité intrinsèque et des fonctions desservies. On distingue le sous-système de la ligne médiane et le sous-système temporal médian (Andrews-Hanna et al., 2010). Les centres de la ligne médiane incluent le cortex cingulaire postérieur/précunéus ainsi que le cortex préfrontal médian. Ce sous-système serait actif lors du traitement émotionnel et de la prise de décisions émotionnellement chargées ou importantes pour l'individu. Le sous-système temporal médian serait plutôt associé à la prise de décisions impliquant la recollection d'expériences passées (Andrews-Hanna et al., 2010; Raichle, 2015). Selon une méta-analyse récente, on retrouve chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer une hypoconnectivité fonctionnelle (Badhwar et al., 2017) et une réduction de la covariance structurelle entre les structures de ce réseau (Montembeault et al., 2016).

La première étude de cette thèse montre la présence d'atrophie de la matière grise chez les patients avec un TNC léger dans plusieurs régions connues du DMN (Yeo et al., 2011), soit le cortex cingulaire postérieur et antérieur, le précunéus, le cortex préfrontal médian, les gyrus frontaux (supérieur, moyen et médian), le gyrus temporal supérieur droit et l'hippocampe droit. Ce patron d'atrophie témoigne d'atteintes situées à la fois dans le sous-système de la ligne médiane et du lobe temporal médian. Ces résultats sont cohérents

avec ceux rapportés par Rahayel et al. (2023), qui montrent que les patrons d'amincissement corticaux dans le TCSPi (sans égard au statut cognitif) se situent préférentiellement dans les régions associées au DMN et au réseau sensoriel-moteur. De plus, les résultats de la deuxième étude de la présente thèse indiquent également une inversion de la direction de l'association structurelle (une différence au niveau de la pente de la régression) entre le précunéus (DMN) et les lobes postérieurs du cervelet chez les patients avec un TCSPi qui ont un TNC léger par rapport aux patients sans TNC léger et les participants contrôles. Alors que le précuneus covarie positivement avec le cervelet chez les contrôles et les patients sans TNC léger, le patron inverse est observé chez les patients ayant un TNC léger : un volume plus faible du précuneus est associé avec un volume plus élevé du cervelet. En d'autres mots, les facteurs influençant le volume de ces structures travaillent dans la même direction chez les participants contrôles et les patients cognitivement sains. Il est donc plausible que ces structures subissent des influences trophiques similaires : lorsque l'une est affectée, l'autre l'est également, et lorsque l'une prospère, l'autre suit. Cependant, chez les patients ayant TNC léger, ces structures sont anticorrélées : lorsque l'une s'atrophie, l'autre montre typiquement un volume élevé. Une interprétation possible de ce résultat pourrait être la présence d'un mécanisme de compensation chez les patients ayant un TNC léger : plus une structure est atrophiée, comme le précunéus par exemple, plus l'autre pourrait être recrutée afin de compenser fonctionnellement, et maintenir ou augmenter son volume. Supportant cette hypothèse, une augmentation du volume des lobes postérieurs du cervelet a été rapportée dans le TCSPi (Chen et al., 2022; Holtbernd et al., 2021). De plus, une corrélation positive a été observée entre le volume du cervelet et la sévérité des symptômes moteurs parkinsoniens dans le TCSPi, révélant qu'un volume plus élevé du cervelet était associé avec des symptômes parkinsoniens plus sévères (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Bedetti, et al., 2018). Très récemment, une augmentation de différentes métriques de connectivité a été rapportée pour le cervelet dans un groupe de patients avec un TCSPi (Holtbernd et al., 2024). Le rôle du cervelet dans la MP est également de plus en plus reconnu (Herz et al., 2021; Sen et al., 2010; Wu & Hallett, 2013), et son hyperactivité pourrait représenter un mécanisme de compensation découlant des changements dopaminergiques du striatum et des altérations fonctionnelles au sein des noyaux gris centraux (Wu & Hallett, 2013).

Bien que les régions du cervelet ne soient pas comprises dans les régions principales du DMN, l'activité fonctionnelle de la matière grise localisée sur la région dorsale du cervelet a été associée à celle du DMN (Buckner et al., 2011). En superposant les cartes statistiques de nos résultats sur l'atlas de connectivité fonctionnelle intrinsèque du cervelet (Buckner et al., 2011), nous constatons que les régions du cervelet

structurellement associées au précuneus recoupent effectivement la matière grise associée au DMN, mais aussi à plusieurs autres réseaux fonctionnels (Buckner et al., 2011). Nos résultats montrent donc un changement de la covariance entre ces deux structures qui sont fonctionnellement reliées.

4.1.1.4.2 Réseau fronto-pariétal latéral

Le réseau fronto-pariétal latéral (FPN-L), parfois appelé le réseau du contrôle exécutif (Uddin et al., 2019), est un réseau de connectivité fonctionnelle composé du cortex préfrontal latéral, du gyrus frontal moyen et du lobule pariétal inférieur (Dosenbach et al., 2008; Seeley et al., 2007). Ce réseau fonctionnel est connu pour son rôle dans le contrôle exécutif et s'active principalement lorsqu'un individu mobilise ses ressources cognitives afin de résoudre un problème et/ou d'atteindre un objectif. L'attention soutenue et sélective, la mémoire de travail, la planification, la flexibilité mentale et l'inhibition font partie des processus cognitifs associés à l'activité du FPN-L (Marek & Dosenbach, 2018; Uddin et al., 2019).

Dans la première étude, nous montrons une atrophie des régions préfrontales – incluant la zone dorso-latérale – chez les patients avec un TCSPi et un TNC léger, suggérant une atteinte possible des composantes corticales antérieures de ce réseau. Sans être une structure principale du FPN-L, l'activité du striatum central antérieur et du thalamus antérieur médian est fonctionnellement associée à celle des composantes corticales du FPN-L (Choi et al., 2012; Raut et al., 2020). Ces deux structures sous-corticales sont également sévèrement atrophiées chez les patients avec un TCSPi et un TNC léger. Dans la deuxième étude, nous montrons une inversion de la direction de l'association structurelle entre le gyrus frontal moyen gauche (RDI dans le FPN-L) et les régions du pôle occipital droit (gyrus occipital inférieur, gyrus lingual et cunéus) chez les patients qui ont un TNC léger. Chez les participants contrôles et les patients sans TNC léger, un volume plus élevé du gyrus frontal moyen est associé à un volume plus élevé du pôle occipital. En revanche, un volume du gyrus frontal moyen plus faible est associé avec un volume plus élevé des régions occipitales, montrant une réorganisation de l'association morphologique chez les patients ayant un TNC léger.

L'activité fonctionnelle intrinsèque du gyrus frontal moyen n'est pas canoniquement associée à celle du cortex occipital (Yeo et al., 2011). Toutefois, les régions préfrontales et occipitales, incluant le cunéus et le gyrus lingual, communiquent via le faisceau fronto-occipital, impliqué dans l'attention spatiale et les fonctions motrices (Conner et al., 2018; Schmahmann & Pandya, 2007). Une étude récente montre la présence d'anomalies microstructurelles du faisceau inférieur fronto-occipital droit chez les patients avec un TCSPi (Byun, Oh, et al., 2022). La présence d'anomalies microstructurelles de ce faisceau dans la MP est

associée avec davantage de difficultés à discriminer les couleurs (Bertrand et al., 2012). En lien avec nos résultats, une diminution de la connectivité fronto-occipitale a également été observée chez les patients atteints de la MP qui ont également un TCSP (Wang et al., 2024), ainsi que chez des patients avec un TCSPi lors de l'accomplissement d'une tâche motrice manuelle (Brcina et al., 2021).

4.1.1.4.3 Réseau visuel

Le réseau visuel (VIS), nommé pour le rôle crucial qu'il joue dans le traitement visuel, regroupe de vastes portions du lobe occipital. Plus précisément, le VIS est constitué du pôle occipital médian et des aires visuelles latérales – incluant le cortex strié et extra-strié – ainsi que du noyau géniculé latéral du thalamus (Uddin et al., 2019). Les régions anatomiques composant le réseau visuel correspondent au point d'origine des voies visuelles dorsales (« where ») et ventrales (« what »), respectivement associées à la reconnaissance d'objets et la perception de l'espace (Goodale & Milner, 1992).

Le premier article de cette thèse montre la présence d'atrophie dans le cunéus bilatéral, le gyrus occipital moyen gauche, lingual et calcarin, ainsi que dans le gyrus occipital inférieur et supérieur droit chez les patients ayant un TNC léger par rapport aux contrôles. Ces régions chevauchent partiellement les régions du VIS, particulièrement dans certaines zones médianes et latérales du cortex visuel (Yeo et al., 2011). Dans le second article de cette thèse, nous montrons une accentuation de la pente de l'association structurelle entre le cunéus et les lobes postérieurs du cervelet chez les patients ayant un TNC léger lorsque comparés aux participants contrôles. La pente de la relation entre le volume du cunéus et du cervelet est plutôt neutre chez les participants contrôles et les patients sans TNC léger, suggérant que le volume de ces deux structures soit relativement indépendant. En revanche, on remarque que la relation est positive chez les patients ayant TNC léger, indiquant qu'un volume plus élevé du cunéus est associé à un volume plus élevé du cervelet. Ce résultat pourrait suggérer que ces structures soient soumises à des influences similaires chez les patients qui ont un TNC léger. Par exemple, elles pourraient bénéficier d'influences trophiques similaires, possiblement parce qu'elles pourraient décharger ensemble plus fréquemment, ou encore être affectées simultanément par des mécanismes pathologiques. Ces résultats convergent avec l'identification d'une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le cervelet et le gyrus occipital moyen chez des patients avec une MP qui ont également un TCSP (Liu et al., 2021). En revanche, d'autres chercheurs montrent une diminution de la connectivité entre le cervelet et le cortex visuel dans la MP (Maiti et al., 2020). Dans cette étude, la diminution de la connectivité entre le cervelet et les aires visuelles associatives était associée à de plus faibles performances aux tâches mesurant les

habiletés visuospatiales et au score global du MMSE (Maiti et al., 2020). Finalement, la connectivité inter-régionale entre le cervelet et les régions occipitales est réduite chez les patients avec un TCSPi lors d'une tâche durant laquelle les participants devaient effectuer des mouvements manuels simples guidés par des indices visuels (Brcina et al., 2021). Ensemble, ces études suggèrent une réorganisation des réseaux visuels dans le TCSPi, qui pourrait être associée au fonctionnement cognitif, notamment visuospatial.

4.1.1.4.4 Réseaux attentionnels

Le réseau attentionnel dorsal (DAN), le réseau attentionnel ou encore le réseau fronto-pariétal dorsal, est connu pour son rôle dans le contrôle « top-down » de l'attention, notamment de l'attention visuospatiale (Krauzlis et al., 2013). Le DAN regroupe le lobule pariétal supérieur, le sulcus intrapariétal, le complexe temporal moyen et l'aire 8 de Broadmann (« *frontal eye field* », antérieur à l'aire motrice supplémentaire) (Corbetta & Shulman, 2002; Uddin et al., 2019). Il inclut aussi le cortex prémoteur ventral, le cortex préfrontal dorsolatéral droit et le colliculus supérieur (Uddin et al., 2019).

Le réseau de la saillance, aussi désigné comme le réseau « mi-cingulo-insulaire » (*midcingulo-insular network* en anglais) est composé du réseau attentionnel ventral (VAN) et du réseau cingulo-operculaire (Uddin et al., 2019). Le réseau de la saillance joue un rôle dans la détection et l'assignation de la saillance aux stimuli externes et internes, tandis que le VAN dirige l'attention aux locations spatiales où un stimulus saillant est détecté. Le réseau de la saillance inclut l'insula bilatérale et le cortex mi-cingulaire antérieur, ainsi que le cortex pariétal inférieur, la jonction temporo-pariétale droite, le cortex préfrontal latéral, ainsi que d'autres structures sous-corticales dont le tronc cérébral, certaines structures limbiques et le thalamus.

La première étude de cette thèse montre la présence importante d'atrophie chez les patients avec un TNC léger dans certaines régions du VAN, soit l'insula, les régions préfrontales, et le gyrus temporal supérieur droit, suggérant qu'une dysfonction du VAN pourrait être à l'origine des déficits attentionnels retrouvés dans le TCSPi avec un TNC léger. Toutefois, l'association structurelle ne diffère pas d'un groupe à l'autre entre les régions d'intérêt sélectionnées au sein des réseaux DAN et VAN. Ce résultat suggère que la présence d'atrophie au sein d'une région n'est pas garante de changements au plan de la covariance structurelle. Qualitativement, les réseaux de covariance construits à partir de la RDI du DAN montre que seulement les voxels entourant la RDI sont significatifs dans les trois groupes. Dans le VAN, le volume de

l'insula était associé à celui de plusieurs régions frontales, temporales et sous-corticales dans les trois groupes.

4.1.1.4.5 Réseau sensoriel-moteur

Le réseau sensoriel-moteur (RSM), parfois appelé le réseau « péricentral », est composé des régions motrices et sensorielles, respectivement antérieures et postérieures à la scissure rolandique (Yeo et al., 2011). Les autres régions fonctionnellement associées au RSM incluent le cortex auditif et le gyrus temporal supérieur (Uddin et al., 2019), ainsi que certaines régions du striatum et du thalamus (Raut et al., 2020). Ce réseau tient son nom de son rôle bien documenté dans la motricité et le traitement somatosensoriel.

Les patients avec un TCSPi qui ont un TNC léger montrent une atrophie de petites régions comprises dans le cortex moteur et sensoriel bilatéral, ainsi que dans le gyrus temporal supérieur bilatéral et le lobule paracentral gauche. Rappelons également que la contraction du volume dans le mésencéphale, la capsule interne, le thalamus, les noyaux caudés, le CC, et lobes frontaux, temporaux et pariétaux corrèle avec des symptômes moteurs plus sévères. En revanche, les analyses de la seconde étude ne révèlent aucune différence statistiquement significative en termes d'association structurelle. Qualitativement, le réseau de covariance construit chez les contrôles montre que le gyrus précentral covarie avec les régions frontales, le thalamus et le gyrus temporal supérieur. Chez les patients sans TNC léger, la covariance était similaire, à l'exception d'une région additionnelle dans le précunéus droit. Chez les patients avec un TNC léger, seul le gyrus lingual était significatif.

4.1.2 Corrélats neuroanatomiques des fonctions cognitives dans le TCSPi

Les résultats des comparaisons effectuées dans la première étude de cette thèse illustrent les différences neuroanatomiques associées à la présence du TNC léger dans le TCSPi. En revanche, ces analyses n'explorent pas le lien entre la morphologie cérébrale et les différents processus cognitifs. Par conséquent, des analyses corrélationnelles ont été réalisées entre les variables morphométriques et les scores composites représentant la performance cognitive dans trois domaines fréquemment atteints dans le TCSPi, soit (1) l'attention et les fonctions exécutives; (2) les habiletés visuospatiales; et (3) la mémoire et l'apprentissage.

4.1.2.1 Attention et fonctions exécutives

Dans cette étude, le score composite représentant la performance du patient dans la sphère attentionnelle et exécutive était corrélée positivement avec la morphologie du cortex orbitofrontal, de l'insula, de la portion antérieure du lobe temporal droit et de plusieurs structures sous-corticales : la capsule interne, le putamen, le pallidum, le thalamus et le mésencéphale. Une diminution du volume dans ces structures était associée à une performance cognitive inférieure.

Quelques études se sont intéressées aux corrélations entre l'imagerie anatomique et la performance aux tests mesurant l'attention et les fonctions exécutives dans le TCSPi. Au sein de la même cohorte de patients, l'amincissement du cortex dans les régions frontales (cortex préfrontal dorsolatéral, supérieur et médian; cortex et lobule paracentral), le cunéus et le gyrus fusiforme et lingual corrélait avec une plus faible performance aux tests attentionnels et exécutifs (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018). Dans une autre étude ayant utilisé la DBM, le traçage de piste A et B était positivement corrélé au volume du putamen, insula, lobe temporal supérieur, amygdale, hippocampe, gyrus parahippocampique et cervelet (Mala et al., 2024). De manière intéressante, nos résultats convergent davantage avec ceux obtenus dans un groupe de patients différent, mais obtenus avec la même métrique anatomique (DBM). Cela suggère que les corrélations clinico-anatomiques dépendent de la métrique spécifique utilisée pour mesurer l'atrophie cérébrale.

Outre la neuroimagerie anatomique, quelques études ont exploré les corrélations entre l'imagerie cérébrale fonctionnelle et les habiletés attentionnelles et exécutives dans le TCSPi. La performance à l'épreuve du traçage de piste (condition B) a été négativement corrélée à la force de la connectivité fonctionnelle entre le pallidum, le gyrus de Heschl et le gyrus temporal moyen gauche (Zhang et al., 2021). De plus, la performance de la mémoire de travail a été corrélée négativement avec la connectivité entre le pallidum gauche et le gyrus de Heschl, le gyrus frontal moyen gauche, le noyau caudé droit, le cortex cingulaire antérieur droit et le gyrus frontal supérieur bilatéral (Zhang et al., 2021). La force de la connectivité fonctionnelle entre le lobe temporal inférieur gauche et le lobule pariétal supérieur droit est aussi positivement associée à la vitesse de traitement de l'information dans le TCSPi (Campabadal, Abos, et al., 2020). Dans le TCSPi, un hypométabolisme du glucose, tel que mesuré par tomographie par émission de positons, au sein d'une région englobant le cunéus et le précunéus, a été associé avec une diminution de la performance des fonctions exécutives (Mattioli et al., 2021). Finalement, la dénervation dopaminergique du striatum dans la TCSPi a été associée avec une plus faible performance lors de la

condition d'inhibition du Stroop (Vacca et al., 2022). En somme, les résultats de ces études sont hétérogènes et révèlent dans le TCSPi une association entre la morphologie et l'activité de plusieurs régions corticales (lobes frontaux, temporaux, pariétaux et occipitaux) et sous-corticales (noyaux gris centraux et structures limbiques).

4.1.2.2 Habiletés visuospatiales

Les résultats de la présente thèse montrent que la performance des patients aux épreuves visuospatiales corrèle positivement avec le volume du colliculus supérieur gauche. Ainsi, une diminution du volume dans le collicule gauche est associée à une plus faible performance aux tâches visuospatiales. Tel que mentionné précédemment, les collicules supérieurs sont fonctionnellement associés au DAN et connus pour leur rôle dans l'orientation de l'attention visuelle spatiale (Krauzlis et al., 2013). Dans le même groupe de patients, la performance aux épreuves visuospatiales était associée à l'amincissement du cortex frontal, temporal (gyrus moyen, lingual postérieur et fusiforme), pariétal (précunéus), insulaire et occipital (cunéus, gyrus latéral), ainsi qu'avec une expansion de la surface de l'hippocampe droit (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018). Dans une autre étude, la performance à une tâche visuospatiale était associée à l'amincissement du cortex dans le gyrus fusiforme gauche et le gyrus supramarginal droit (Pereira et al., 2019). Finalement, dans une étude longitudinale, la progression de l'amincissement cortical au sein du cortex pariétal supérieur droit et du précunéus gauche était associé avec un déclin de la performance lors d'une tâche de discrimination visuelle (Campabadal, Inguanzo, et al., 2020).

4.1.2.3 Mémoire et apprentissage

Dans cette thèse, aucune corrélation significative n'émerge entre le volume cérébral régional et la performance aux épreuves de mémoire et d'apprentissage. Contrastant avec ces résultats, une diminution de l'épaisseur du cortex dans le lobe temporal (pole, gyrus antérieur supérieur, lingual et fusiforme), l'insula, le cunéus, ainsi qu'une expansion du volume de l'hippocampe droit, était associée à une plus faible performance mnésique dans une autre étude sur la même cohorte de patients (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018). Dans un autre groupe, la performance en mémoire épisodique était associée à un amincissement de la région temporale supérieure gauche, du gyrus préfrontal moyen gauche et supérieur droit, et du cortex occipital latéral droit (Pereira et al., 2019). De plus, la performance à la tâche des 15 mots de Rey était associée au volume de la matière grise dans le cortex péricentral et le gyrus supramarginal gauche, ainsi qu'avec l'insula, l'hippocampe et le lobe temporal droit (Mala et al., 2024). Bien que notre étude ne reproduise aucun de ces résultats, la littérature suggère que le volume et

l'épaisseur corticale des régions temporales, insulaires et limbiques soient les plus fréquemment associées à la performance en mémoire épisodique dans le TCSPi.

D'autres études récentes se sont intéressées aux corrélats fonctionnels de la mémoire épisodique dans le TCSPi, montrant l'importance de l'activité des régions cérébrales postérieures et sous-corticales. D'abord, le métabolisme du glucose dans une région incluant le cunéus et le précunéus était positivement corrélé à la performance aux tâches de mémoire épisodique verbale (Mattioli et al., 2021). De plus, la connectivité fonctionnelle en IRM entre le noyau Ch4 et le cortex occipital latéral (Byun, Cha, et al., 2022) et entre le thalamus et le gyrus fusiforme occipital corrélait positivement avec la performance en mémoire verbale (Byun et al., 2020). Dans une autre étude, de faibles résultats aux tests de mémoire épisodique étaient associés à la sévérité de la dénervation dopaminergique du striatum (Vacca et al., 2022). Le métabolisme du glucose dans le cortex préfrontal médian, le lobe temporal latéral et le lobe pariétal inférieur gauche, ainsi que le cortex cingulaire postérieur bilatéral, était également associé à une meilleure performance aux tâches de mémoire (Vacca et al., 2022). Finalement, la connectivité fonctionnelle en IRM entre le noyau caudé droit et l'aire motrice supplémentaire droit, le pallidum gauche et le gyrus temporal moyen droit a été associé à l'apprentissage en mémoire épisodique verbale (Zhang et al., 2021).

4.2 TCSPi et synucléinopathies

Les résultats des études complétées dans le cadre de cette thèse ont permis d'identifier des altérations neuroanatomiques spécifiques aux patients avec un TCSPi qui présentent des troubles cognitifs. Ces anomalies morphologiques, prenant la forme d'atrophie de la matière grise et de la matière blanche, ou encore de changements des patrons de covariance structurelle, nous renseignent dans une certaine mesure sur les mécanismes pathophysiologiques liés au TNC léger dans le TCSPi. Une première question soulevée par ces résultats concerne les mécanismes par lesquels s'opèrent ces changements anatomiques. Ensuite, nous pouvons nous questionner sur le lien potentiel entre ces changements anatomiques et ceux rapportés dans les synucléinopathies, notamment la DCL et la MP avec troubles cognitifs.

4.2.1.1 Mécanismes pathophysiologiques de l'atrophie cérébrale dans le TCSPi

Tel que discuté au chapitre 1, le stigmate pathologique des synucléinopathies est l'accumulation d'alpha-synucléine prenant la forme de corps ou neurites de Lewy dans le système nerveux central et en périphérie (Peng et al., 2018). L'accumulation d'alpha-synucléine dans le système nerveux central est éventuellement neurotoxique et la détection d'alpha-synucléine pathologique dans le liquide céphalo-rachidien corrèle

avec la sévérité des manifestations cliniques (Adler & Beach, 2016; Compta et al., 2015; Volpicelli-Daley et al., 2011). Ainsi, les changements anatomiques documentés chez les patients avec un TCSPi et un TNC léger pourraient refléter la présence d'alpha-synucléine pathologique dans les régions anatomiques concernées et les régions voisines avec lesquelles elles partagent des connexions. En effet, selon l'hypothèse de la transmission, l'alpha-synucléine – définie comme un agent pathogène – pourrait se transmettre d'un neurone à l'autre « à la manière d'un prion » via les connexions synaptiques (Peng et al., 2020). L'hypothèse de la transmission est de plus en plus soutenue par une accumulation d'observations réalisées auprès de participants humains (Duyckaerts et al., 2018; Hervé et al., 2018; Li et al., 2008), de modèles animaux (Luk, Kehm, Carroll, et al., 2012; Luk, Kehm, Zhang, et al., 2012; Stöhr et al., 2012) et en laboratoire (Aoyagi et al., 2019; Peng et al., 2018; Volpicelli-Daley et al., 2011), et les mécanismes spécifiques par lesquels la propagation d'agents pathologiques se concrétise commencent à être élucidés (Peng et al., 2020). D'abord, les protéines pathogènes impliquées dans les maladies neurodégénératives, dont l'alpha-synucléine, peuvent cheminer dans les neurones grâce au transport axonal rétrograde et antérograde (Brahic et al., 2016; Freundt et al., 2012). Elles peuvent également être sécrétées par le neurone porteur via différents mécanismes (diffusion, transport par exosomes, etc.), et être recaptées par un neurone receveur (endocytose, notamment) (Peng et al., 2020). L'activité électrique d'un neurone porteur a été identifiée comme un facteur facilitant la sécrétion des protéines pathogènes : l'augmentation du taux de décharge de neurones *in vitro* est associée à une sécrétion plus élevée de protéines pathogènes (Yamada et al., 2014; Yamada & Iwatsubo, 2018). Finalement, certaines cellules gliales, dont les astrocytes et les microglies, contribueraient à la dégradation des agents pathologiques (Fellner et al., 2013; Loria et al., 2017). Un corollaire du modèle de transmission est que l'alpha-synucléine se propagerait préférentiellement entre les régions du cerveau hautement interconnectées, et donc que la propagation des protéines dans le connectome soit prédictible.

Une étude récente s'est intéressée au lien entre l'alpha-synucléine et les patrons d'atrophie dans le TCSPi. Les chercheurs ont montré que les patrons d'atrophie observés dans le TCSPi peuvent être reproduits *in silico* par un modèle computationnel intégrant l'expression génique associée à l'alpha-synucléine et la connectivité cérébrale (Rahayel et al., 2022). D'abord, le modèle postule que l'expression des gènes SNCA et GBA, impliqués dans la synthèse et la dégradation de l'alpha-synucléine, permet d'estimer la concentration d'alpha-synucléine présente au sein d'une région anatomique donnée. Ensuite, il considère que les molécules d'alpha-synucléine pathologiques puissent se transmettre d'un neurone à l'autre via les connexions neuronales. En utilisant un atlas du connectome cérébral structurel, le modèle tente donc

de simuler le niveau d'atrophie dans une région donnée en fonction de l'accumulation de pathologie au sein de cette région et de la déconnexion causée par la mort cellulaire dans les régions voisines. Les patrons d'atrophie simulés par le modèle corrélaient significativement avec les patrons d'atrophie observés chez les patients TCSPi. Les résultats de cette étude soutiennent l'hypothèse de la transmission de l'alpha-synucléine à la manière du prion, ainsi que son rôle dans la pathophysiologie du TCSPi comme stade précoce des synucléinopathies (Rahayel et al., 2022). De plus, ces résultats suggèrent que les anomalies morphologiques rapportées dans le cadre de cette thèse sont associées à la présence d'alpha-synucléine pathologique.

Le modèle de Braak et l'USSLB modélisent la séquence temporelle de propagation de la pathologie de Lewy dans la MP et les alpha-synucléinopathies, respectivement (Beach et al., 2009; Braak et al., 2003). Or, les résultats de la présente thèse paraissent incompatibles avec les stades proposés par ces modèles. En effet, l'infiltration du néocortex par la pathologie de Lewy se produit lors des derniers stades de la maladie, soit le stade IV dans le modèle USSLB et les stades 4 à 6 du modèle de Braak. Selon ces modèles, lorsque les atteintes néocorticales surviennent, les régions associées au développement du syndrome parkinsonien sont déjà extensivement atteintes (stade IIa/III USSLB ou stade 3 de Braak). Par conséquent, les patients atteignant les stades pathologiques les plus sévères portent presque toujours un diagnostic de MP ou DCL (Beach et al., 2009). À l'inverse, lorsque la pathologie commence à s'installer dans les régions associées au TCSPi (stade IIa ou III USSLB ou stade 2 de Braak), le néocortex est alors exempt de pathologie. Toutefois, les patients avec un TCSPi et un TNC léger ayant participé à nos études montrent des atteintes cognitives (légères mais significatives) accompagnées d'atrophie dans les régions corticales et sous-corticales, suggérant la présence de pathologie dans le néocortex.

Le lien entre la présence de pathologie et les manifestations cliniques n'est pas dichotomique. Une étude récente montre que 72,7% des patients en stade III du USSLB et 81,8% des patients en stade IV rencontrent les critères diagnostics du TCSPi, contre 0% des patients en stade I ou II (Adler et al., 2019). Ainsi, l'infiltration des régions du tronc cérébral associées au TCSPi paraît insuffisante pour l'apparition de symptômes cliniques. Les auteurs de l'étude proposent qu'un seuil de densité pathologique doit être franchi dans les régions associées à la symptomatologie afin que les manifestations cliniques soient décelables. En guise d'exemple, l'hyposmie n'est pas présente chez tous les patients en stade I ou II, chez qui on retrouve pourtant de la pathologie dans le bulbe olfactif (Adler et al., 2019). Ainsi, le cerveau des patients avec un TCSPi qui ont un TNC léger pourrait contenir de l'alpha-synucléine dans le néocortex et

dans la substance noire, mais en quantité insuffisante dans cette dernière pour engendrer un syndrome parkinsonien. Certains groupes de neurones paraissent plus vulnérables à la pathologie de Lewy, de telle sorte que la correspondance entre la pathologie et l'atrophie n'est pas linéaire (Surmeier et al., 2017).

Une autre possibilité pour expliquer l'atteinte corticale des patients avec un TCSPi serait que ces patients suivent une séquence atypique de propagation de l'alpha-synucléine caractérisée par une présence diffuse précoce de la pathologie par rapport aux patients avec une MP ou une DCL. D'ailleurs, de récentes études montrent que la MP est susceptible de débiter dans le système entérique ou nerveux périphérique avant de remonter au système nerveux central via un transport vagal rétrograde. L'hypothèse de l'atteinte inaugurale périphérique dans la MP est appelée l'hypothèse « *body-first* » (Borghammer & Van Den Berge, 2019). Alternativement, l'hypothèse « *brain-first* » stipule que la pathologie pénètre l'organisme par les muqueuses nasale avant d'infiltrer le bulbe olfactif, le cerveau et le tronc cérébral. Au vu de ces modèles, le TCSPi serait une présentation phénotypique découlant de l'atteinte inaugurale périphérique (« *body-first* ») en contexte de préservation relative de la substance noire (Borghammer & Van Den Berge, 2019). Dans le même ordre d'idées, le TCSPi avec TNC léger pourrait être un phénotype atypique découlant de l'atteinte périphérique et centrale, avec préservation relative de la substance noire.

Alternativement, l'atteinte néocorticale chez les patients avec un TNC léger pourrait s'expliquer par l'action de mécanismes pathophysiologiques coexistant avec la pathologie de Lewy. Par exemple, l'accumulation de la pathologie de type Alzheimer (plaques amyloïdes et inclusions de protéines tau) est fréquente dans les alpha-synucléinopathies, particulièrement chez les patients présentant un phénotype cognitif (Berg et al., 2014; Toledo et al., 2023). Dans la DCL, seulement 39% des patients sont exempts des marqueurs pathologiques de la maladie d'Alzheimer, tandis qu'on retrouve des protéines tau et/ou des plaques amyloïdes chez 61% des patients (Ferreira et al., 2020). La coïncidence des pathologies Lewy et Alzheimer est associée à un fardeau pathologique de Lewy plus sévère et un risque accru de développer un TNC majeur (Irwin et al., 2017; Toledo et al., 2016). Spécifiquement, la présence d'amyloïde-beta (versus tau) dans la DCL prédit un phénotype cognitif plus sévère. De plus, les patients avec une pathologie mixte présentent des patrons d'atrophie plus sévères dans les régions typiquement touchées par la maladie d'Alzheimer (Kantarci et al., 2012; Nedelska et al., 2015). Dans le TCSPi - sans égard au statut cognitif - la présence d'amyloïde-beta est détectée chez 25% des patients avec l'imagerie TEP (Diaz-Galvan et al., 2023). Les patients avec un TCSPi sous-tendu par une pathologie mixte pourraient donc présenter des atteintes cliniques et neuroanatomiques plus sévères. Finalement, la présence de lésions vasculaires

ou inflammatoires peut également contribuer au fardeau pathologique dans les synucléinopathies (Glass et al., 2010; Jellinger & Attems, 2008). Ces différents mécanismes pathologiques pourraient agir en parallèle, ou en interaction : de nouvelles observations montrent que l'inflammation neuronale est associée à la présence mixte de la pathologie Alzheimer et Lewy (Wetering et al., 2024). En somme, de multiples mécanismes pourraient contribuer aux atteintes anatomiques dans le TCSPi, expliquant dans certains cas l'atteinte précoce de la cognition.

4.2.2 Bases anatomiques des troubles cognitifs dans le TCSPi et la DCL

Les patients avec un TCSPi qui ont également un TNC léger présentent un phénotype clinique davantage similaire à celui de la DCL que de la MP. En plus de présenter une atteinte légère mais significative de la cognition, ces patients ont plus fréquemment des troubles visuels associés au développement de la DCL, soit une difficulté à discriminer les couleurs et des illusions paréidoliques (Honeycutt et al., 2020; Matar et al., 2019; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, et al., 2018; Sasai-Sakuma et al., 2017). Ce lien entre TCSPi, TNC léger et progression vers une DCL est confirmé par les études longitudinales (Génier Marchand et al., 2017; Terzaghi et al., 2013). Les patients avec un TCSPi ayant un TNC léger ont donc un profil similaire à celui des patients avec une DCL, ce qui suggère des atteintes neuroanatomiques similaires bien que probablement moins étendues et sévères.

En raison de leur association fréquente avec la DCL, certaines anomalies neuroradiologiques permettent d'appuyer un diagnostic clinique de DCL (McKeith et al., 2017). Succinctement, elles incluent les anomalies dopaminergiques dans les noyaux gris centraux et les altérations de l'activité fonctionnelle dans les régions corticales postérieures. En raison de la perte de neurones dopaminergiques au sein de la substance noire *pars compacta*, une réduction de la quantité de transporteurs de dopamine est observée dans le putamen ou le striatum des patients atteints de la DCL (Mak et al., 2014; McKeith et al., 2007). De plus, une diminution de l'activité des régions corticales postérieures se manifestant par une hypoperfusion occipitale, mais aussi pariétale et temporale (Higuchi et al., 2000; Lobotesis et al., 2001; Mak et al., 2014; Whitwell et al., 2017), ainsi que des anomalies électroencéphalographiques dans les dérivations postérieures (Bonanni et al., 2008) est typiquement identifiée. Finalement, un signe radiologique connu sous le nom de « *posterior island sign* » serait spécifique à la DCL, ce pourquoi il s'avère utile dans le processus de diagnostic différentiel. Il est caractérisé par une préservation relative du métabolisme de la région cingulaire postérieure en contexte d'un hypométabolisme du cunéus/précunéus (Graff-Radford et al., 2014; Lim et al., 2009; Whitwell et al., 2017).

En plus des caractéristiques neuroradiologiques pouvant appuyer le diagnostic, les études de neuroimagerie anatomique mettent en évidence un patron d'atrophie cérébrale étendu dans la DCL, touchant à la fois les régions corticales et sous-corticales. De manière convergente avec nos résultats, la présence d'une atrophie de l'insula est souvent rapportée chez les patients avec une DCL (Blanc et al., 2015; Roquet et al., 2017; Zhong et al., 2014), possiblement en raison d'une vulnérabilité de cette structure à l'alpha-synucléine (Fathy et al., 2019). Les études font également état d'atrophie dans le lobe temporal (Zhong et al., 2014), incluant les structures médianes impliquées dans la mémoire telles que le gyrus parahippocampique, l'hippocampe et l'amygdale (Watson et al., 2016; Watson et al., 2012). Plusieurs structures sous-corticales, notamment les noyaux gris centraux (noyau caudé, putamen et pallidum), le thalamus, l'hypothalamus et le tronc cérébral (mésencéphale) sont atrophiées dans la DCL (Watson et al., 2016; Watson et al., 2017; Watson et al., 2012; Whitwell et al., 2007; Zhong et al., 2014). On rapporte aussi une atrophie dans le prosencéphale basal, le cortex orbitofrontal et cingulaire, la jonction temporo-pariétale et dans le lobe occipital (Blanc et al., 2016; Blanc et al., 2015; Watson et al., 2016; Whitwell et al., 2007). L'atrophie spécifique du cunéus est associée aux hallucinations visuelles, tandis que celle retrouvée dans le thalamus est associée aux difficultés attentionnelles (Blanc et al., 2016; Watson et al., 2017). Finalement, une méta-analyse récente montre que la connectivité fonctionnelle, évaluée par différentes méthodes de neuroimagerie, est altérée dans les réseaux FPN-L, DMN et VIS dans la DCL (Habich et al., 2023).

Les résultats de la présente thèse suggèrent un chevauchement entre les atteintes neuroanatomiques observées dans le TCSPi avec un TNC léger et la DCL : l'insula, le cortex cingulaire postérieur, le précunéus, le cortex occipital, et les noyaux gris centraux sont atrophiés. Nous identifions également des altérations de l'association structurelle au sein des réseaux FPN, DMN et VIS chez les patients ayant un TNC léger, ce qui correspond aux réseaux les plus souvent atteints dans la DCL (Habich et al., 2023). De futures études comparant les atteintes neuroanatomiques dans le TCSPi et la DCL permettront de mieux comprendre les similitudes et la progression des patrons d'atrophie associés à ces maladies.

Certaines anomalies neuroanatomiques identifiées par neuroimagerie dans le TCSPi ont été associées à un risque plus élevé de développer la DCL (Rahayel et al., 2021). Cette étude montre que la présence d'atrophie dans les noyaux gris centraux, le thalamus, la corona radiata, l'amygdale, les lobes frontaux et temporaux, ainsi que le cervelet, accompagnée d'une expansion du système ventriculaire et de la citerne subarachnoïdienne, permet de prédire le développement de la DCL dans le TCSPi (Rahayel et al., 2021).

Les patients exprimant cette signature anatomique de manière plus prononcée ont des symptômes cognitifs, moteurs et autonomiques plus sévères (Rahayel et al., 2021). Le patron d'atrophie identifié chez nos patients ayant un TNC léger, également étudiés de façon longitudinale dans l'étude de Rahayel et al. (2021), recoupe en partie cette signature prodromale de la démence dans le TCSPi, confirmant que les changements capturés dans notre étude peuvent correspondre aux changements anatomiques précoces de la DCL.

4.2.3 Bases anatomiques des troubles cognitifs dans le TCSPi et la MP

Bien que la majorité des patients avec un TNC léger développeront ultimement une DCL, une proportion non négligeable de patients développera une MP avec un TNC léger. Selon une étude longitudinale menée auprès de patients atteints du TCSPi, 46% des patients ayant développé une MP au suivi présentaient un TNC léger au temps initial (Génier Marchand et al., 2017). Plus récemment, une étude menée auprès de la cohorte de Montréal a rapporté que 16 patients avec un TCSPi ont développé une MP parmi un échantillon composé de 53 patients (30.2%) (Cogné et al., 2024). En conséquence, il est attendu que certains patients étudiés dans le cadre de cette thèse développeront éventuellement une MP. Les changements neuroanatomiques présentés par ces patients pourraient donc refléter les atteintes précoces attribuables à la MP.

Les patients atteints de la MP qui ont un TNC léger présentent des anomalies neuroanatomiques plus sévères que les patients sans TNC, ce qui est cohérent avec nos résultats dans le TCSPi (Donzuso et al., 2021; Gao et al., 2017; Kunst et al., 2019; Li et al., 2022; Melzer et al., 2012; Mihaescu et al., 2019; Xu et al., 2016; Zheng et al., 2019; Zhu et al., 2022). À l'instar de la DCL, une atrophie de l'insula est fréquemment retrouvée chez les patients avec une MP ayant un TNC léger (Mihaescu et al., 2019; Xu et al., 2016; Zheng et al., 2019). On retrouve également chez cette population de l'atrophie dans les régions frontales, temporales, pariétales (gyrus angulaire, supramarginal et précunéus) et limbiques (hippocampe et amygdale), ainsi que dans le cortex cingulaire, les noyaux gris centraux et le cervelet par rapport aux participants contrôles (Donzuso et al., 2021; Gao et al., 2017; Kunst et al., 2019; Mihaescu et al., 2019; Xu et al., 2016; Zhu et al., 2022). De plus, les patients atteints de la MP et du TCSP présentent des atteintes morphologiques plus sévères que les patients sans TCSP, suggérant que la présence du TCSP dans la MP est associée à un phénotype clinique plus sévère. Notamment, les patients avec une MP et un TCSP se distinguent des patients sans TCSP par une diminution du volume dans le cortex péri-sylvien et temporal,

ainsi que dans le putamen (Rahayel et al., 2019). À nouveaux, ces résultats convergent partiellement avec les anomalies anatomiques identifiées dans notre étude chez les patients avec un TCSPi et un TNC léger.

Selon une méta-analyse récente, la connectivité fonctionnelle au sein du DMN et de FPN est diminuée dans la MP, de manière plus évidente chez les patients ayant des atteintes cognitives (Wolters et al., 2019). À l'instar de la DCL, la connectivité est également altérée dans la MP dans les réseaux VAN et VIS (Amboni et al., 2015; Tessitore et al., 2019). Ces résultats convergent avec l'hypothèse selon laquelle deux patrons de déficits cognitifs sont manifestes dans la MP : un profil antérieur, caractérisé par des déficits exécutifs fronto-striataux, ainsi qu'un patron cortical postérieur, associé à un risque plus élevé de déclin cognitif (Williams-Gray et al., 2007). Rappelons finalement que la signature métabolique de la MP, le « *Parkinson's disease-related spatial covariance pattern* », est caractérisée par une augmentation du métabolisme dans le pallidum, le thalamus, le pons et le cervelet, ainsi qu'une diminution du métabolisme des régions prémotrices (Eidelberg, 2009; Ma et al., 2007). Alors que ce patron de covariance métabolique est associé à la MP, il n'est pas directement lié à la cognition. Un autre patron métabolique, le « *Parkinson's disease-related cognitive pattern* », définit par une diminution du métabolisme dans les aires associatives frontales et pariétales, ainsi qu'une augmentation du métabolisme dans le cervelet, est spécifiquement associé à la cognition dans la MP (Huang et al., 2007). En somme, les résultats les plus fréquemment rapportés par la littérature en neuroimagerie fonctionnelle dans la MP sont cohérents avec les anomalies rapportées dans cette thèse chez les patients avec un TNC léger, notamment dans les réseaux DMN, FPN et VIS et le cervelet.

4.3 Considérations cliniques

Les résultats des travaux de recherche menés dans le cadre de cette thèse révèlent que les patients atteints du TCSPi et du TNC léger présentent déjà des altérations neuroanatomiques significatives par rapport aux patients sans TNC et aux participants témoins. Ces résultats convergent avec la littérature scientifique, qui souligne que ces patients présentent souvent un phénotype plus sévère et un risque accru de conversion vers une synucléinopathie. Par conséquent, le statut cognitif des patients atteints du TCSPi constitue un indicateur clé de la gravité et de l'évolution attendue de leur condition, ce qui met en évidence l'importance cruciale du dépistage du TNC léger chez ces patients. L'identification d'un TNC léger chez une personne avec un TCSPi devrait inciter les professionnels de la santé à augmenter la fréquence du suivi médical, afin de leur offrir un diagnostic précoce et une prise en charge rapide et adaptée.

D'autre part, nos résultats suggèrent que la présence d'atrophie au sein du tronc cérébral, des noyaux gris centraux et de l'insula pourraient soutenir un diagnostic de TNC léger dû à une synucléinopathie prodromique, contribuant donc au diagnostic différentiel par rapport aux autres maladies neurodégénératives.

4.4 Limites et avenues de recherche futures

Les études réalisées dans le cadre de cette thèse comportent certaines limites. D'abord, le nombre de participants est relativement restreint, particulièrement pour le sous-groupe de patients ayant un TNC léger ($n = 17$). L'étude de petits échantillons présente le risque d'une puissance statistique insuffisante pour détecter des effets significatifs et augmente la probabilité que les effets observés soient spécifiques à l'échantillon. En revanche, la cohorte de patients atteints du TCSPi de Montréal est l'une des plus importantes au monde, et des études de neuroimagerie antérieures ont révélé plusieurs différences statistiquement significatives entre les patients TCSPi avec ou sans TNC, avec ce même nombre de participants. Des études futures avec des échantillons plus vastes permettront de préciser davantage les anomalies morphologiques associées au phénotype cognitif du TCSPi.

Ensuite, le devis transversal utilisé pour ces études comporte également des limites. Bien que les images anatomiques obtenues fournissent un aperçu de l'état du cerveau des patients à un moment précis, elles ne renseignent pas sur la progression temporelle des patrons d'atrophie. De plus, le devenir des patients est inconnu : plusieurs développeront une DCL ou une MP, tandis que d'autres pourraient conserver leur diagnostic de TCSPi pendant de nombreuses années. Un suivi longitudinal des patients avec un TCSPi permettrait donc d'établir la séquence d'apparition de l'atrophie, ainsi que d'associer certains patrons d'anomalies au développement de synucléinopathies spécifiques. Ces découvertes pourraient éventuellement conduire à l'établissement de nouveaux biomarqueurs utilisables en clinique.

Les techniques utilisées en neuroimagerie présentent en général des limitations qui doivent être considérées lors de l'interprétation des résultats. Concernant la VBM et la DBM, les images anatomiques des participants doivent passer par plusieurs étapes de prétraitement, telles que la segmentation des tissus, le recalage spatial, la modulation jacobienne et le lissage spatial. Ces différents processus, bien que nécessaires pour assurer la comparabilité des cerveaux, sont imparfaits et modifient les valeurs originales de volume des cerveaux individuels. De plus, la VBM et la DBM étant basées sur le voxel, la résolution des images est limitée à une représentation cubique arbitraire d'un millimètre cube. Ainsi, les effets plus petits

sont perdus, ce qui limite l'étude des petites structures anatomiques. Une manière de compenser ces faiblesses serait d'utiliser plusieurs techniques complémentaires pour confirmer que les résultats obtenus ne dépendent pas des techniques spécifiques utilisées. L'arrivée prochaine des IRM avec un champ magnétique de 7 Tesla permettra certainement d'étudier avec plus de précision l'anatomie cérébrale des patients atteints d'une synucléinopathie.

La deuxième étude de cette thèse s'intéresse aux réseaux de covariance de la matière grise dans le TCSPi. Nous avons utilisé une approche basée sur les régions d'intérêt afin de générer les réseaux de covariance naissants de régions impliqués dans les réseaux de connectivité fonctionnelle au repos. Cette approche permet une interprétation anatomique plus directe en spécifique, car les cartes de covariance sont générées à partir de régions anatomiques dont le rôle est relativement bien documenté. Cependant, cette méthode informe uniquement sur la covariance d'un petit volume de régions. D'autres approches complémentaires, comme l'analyse des composantes principales ou des vecteurs latents, permettent de traiter les données de l'ensemble de la matière grise et seraient pertinentes à appliquer dans de futures études. Enfin, nous avons limité nos régions d'intérêt à l'hémisphère gauche, ce qui limite les connaissances sur les réseaux de covariance spécifiques à l'hémisphère droit. Nous avons utilisé les coordonnées fournies dans l'article original de Yeo (2011) en raison du niveau élevé de certitude que les régions décrites par ces coordonnées appartiennent au réseau fonctionnel associé.

Finalement, bien que nous ayons montré des anomalies morphologiques spécifiques aux patients TCSPi ayant un TNC, les mécanismes sous-jacents à ces changements anatomiques demeurent spéculatifs. De futures études devront clarifier la contribution relative de l'alpha-synucléine, de la pathologie Alzheimer, de l'inflammation et des lésions vasculaires aux patrons d'atrophie observés. Concernant la covariance anatomique, il serait intéressant d'utiliser la neuroimagerie multimodale afin de préciser les mécanismes sous-tendant la réorganisation des réseaux de covariance structurels chez les patients avec un TNC léger.

CONCLUSION

L'objectif de cette thèse était de caractériser les bases neuroanatomiques du TNC léger dans le TCSPi. Grâce à l'imagerie par résonance magnétique, nous avons mis en évidence des anomalies volumétriques spécifiques aux patients présentant un TNC. Notamment, nous avons observé la présence d'atrophie dans plusieurs régions corticales et sous-corticales par rapport aux patients sans TNC et aux participants contrôles. En revanche, le cerveau des patients sans TNC ne montrait pas de différences significatives par rapport aux contrôles, suggérant un lien étroit entre l'atrophie et les déficits cognitifs.

De plus, nous avons montré que le volume régional de plusieurs structures, notamment les noyaux gris centraux, le mésencéphale, les lobes temporaux et l'insula était positivement corrélé avec les performances aux fonctions attentionnelles, exécutives ou visuospatiales. Les patients avec un TNC montraient également une réorganisation des réseaux de covariance structurelle, impliquant principalement les régions cérébrales postérieures telles que le cortex occipital, le précunéus et le cervelet.

Les anomalies morphologiques rapportés dans ces études sont en partie concordantes avec celles observées chez les patients atteints d'une synucléinopathie neuronale. Nos travaux contribuent ainsi à enrichir les connaissances relatives aux bases neuroanatomiques des synucléinopathies prodromales.

De futures études incluant des échantillons plus importants et exploitant des techniques d'imagerie plus précises seront nécessaires pour approfondir notre compréhension de la pathophysiologie des troubles cognitifs dans le TCSPi. Il sera également essentiel de mener des études longitudinales afin de préciser la séquence temporelle de l'atrophie dans le TCSPi et d'identifier des biomarqueurs du développement de la DCL et de la MP. Enfin, il sera crucial d'étudier les mécanismes spécifiques associés au développement de l'atrophie dans le TCSPi, dans l'espoir éventuel de pouvoir intervenir sur ceux-ci avant l'apparition des symptômes cognitifs.

En résumé, cette thèse apporte de nouvelles connaissances sur les bases neuroanatomiques du TNC dans le TCSPi et ouvre la voie à des recherches futures qui pourront contribuer à une meilleure compréhension et prise en charge des synucléinopathies prodromales.

RÉFÉRENCES

- Adler, C. H., & Beach, T. G. (2016). Neuropathological basis of nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 31(8), 1114-1119. <https://doi.org/10.1002/mds.26605>
- Adler, C. H., Beach, T. G., Zhang, N., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Caviness, J. N., Mehta, S. H., Sabbagh, M. N., Serrano, G. E., Sue, L. I., Belden, C. M., Powell, J., Jacobson, S. A., Zamrini, E., Shprecher, D., Davis, K. J., Dugger, B. N., & Hentz, J. G. (2019). Unified Staging System for Lewy Body Disorders: Clinicopathologic Correlations and Comparison to Braak Staging. *J Neuropathol Exp Neurol*, 78(10), 891-899. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz080>
- Alexander-Bloch, A., Giedd, J. N., & Bullmore, E. (2013). Imaging structural co-variance between human brain regions. *Nat Rev Neurosci*, 14(5), 322-336. <https://doi.org/10.1038/nrn3465>
- Alexander-Bloch, A., Raznahan, A., Bullmore, E., & Giedd, J. (2013). The convergence of maturational change and structural covariance in human cortical networks. *J Neurosci*, 33(7), 2889-2899. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3554-12.2013>
- Amboni, M., Tessitore, A., Esposito, F., Santangelo, G., Picillo, M., Vitale, C., Giordano, A., Erro, R., de Micco, R., Corbo, D., Tedeschi, G., & Barone, P. (2015). Resting-state functional connectivity associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol*, 262(2), 425-434. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7591-5>
- Anang, J. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Romenets, S. R., Latreille, V., Panisset, M., Montplaisir, J., & Postuma, R. B. (2014). Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*, 83(14), 1253-1260. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000842>
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2010). Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron*, 65(4), 550-562. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005>
- Annerino, D. M., Arshad, S., Taylor, G. M., Adler, C. H., Beach, T. G., & Greene, J. G. (2012). Parkinson's disease is not associated with gastrointestinal myenteric ganglion neuron loss. *Acta Neuropathol*, 124(5), 665-680. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1040-2>
- Ansari, M., Rahmani, F., Dolatshahi, M., Pooyan, A., & Aarabi, M. H. (2017). Brain pathway differences between Parkinson's disease patients with and without REM sleep behavior disorder. *Sleep Breath*, 21(1), 155-161. <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1435-8>
- Aoyagi, A., Condello, C., Stöhr, J., Yue, W., Rivera, B. M., Lee, J. C., Woerman, A. L., Halliday, G., van Duinen, S., Ingelsson, M., Lannfelt, L., Graff, C., Bird, T. D., Keene, C. D., Seeley, W. W., DeGrado, W. F., & Prusiner, S. B. (2019). A β and tau prion-like activities decline with longevity in the Alzheimer's disease human brain. *Sci Transl Med*, 11(490). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat8462>
- Arnaldi, D., Chincarini, A., De Carli, F., Famà, F., Girtler, N., Brugnolo, A., Pardini, M., Massa, F., Meli, R., Schenone, C., Bauckneht, M., Morbelli, S., & Nobili, F. (2021). The fate of patients with REM

- sleep behavior disorder and mild cognitive impairment. *Sleep Med*, 79, 205-210.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.02.011>
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38(1), 95-113.
- Ashburner, J., Hutton, C., Frackowiak, R., Johnsrude, I., Price, C., & Friston, K. (1998). Identifying global anatomical differences: deformation-based morphometry. *Hum Brain Mapp*, 6(5-6), 348-357.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1998\)6:5/6<#x0003c;348::AID-HBM4#x0003e;3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1998)6:5/6<#x0003c;348::AID-HBM4#x0003e;3.0.CO;2-P)
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (Vol. 5). American psychiatric association Washington, DC.
- Badhwar, A., Tam, A., Dansereau, C., Orban, P., Hoffstaedter, F., & Bellec, P. (2017). Resting-state network dysfunction in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst)*, 8, 73-85. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.03.007>
- Ballinger, E. C., Ananth, M., Talmage, D. A., & Role, L. W. (2016). Basal Forebrain Cholinergic Circuits and Signaling in Cognition and Cognitive Decline. *Neuron*, 91(6), 1199-1218.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.006>
- Barber, T. R., Lawton, M., Rolinski, M., Evetts, S., Baig, F., Ruffmann, C., Gornall, A., Klein, J. C., Lo, C., Dennis, G., Bandmann, O., Quinnell, T., Zaiwalla, Z., Ben-Shlomo, Y., & Hu, M. T. M. (2017). Prodromal Parkinsonism and Neurodegenerative Risk Stratification in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, 40(8). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx071>
- Beach, T. G., Adler, C. H., Lue, L., Sue, L. I., Bachalakuri, J., Henry-Watson, J., Sasse, J., Boyer, S., Shirohi, S., Brooks, R., Eschbacher, J., White, C. L., 3rd, Akiyama, H., Caviness, J., Shill, H. A., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., & Walker, D. G. (2009). Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathol*, 117(6), 613-634. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0538-8>
- Bendor, J. T., Logan, T. P., & Edwards, R. H. (2013). The function of α -synuclein. *Neuron*, 79(6), 1044-1066. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.09.004>
- Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A. E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M., & Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30(12), 1600-1611. <https://doi.org/10.1002/mds.26431>
- Berg, D., Postuma, R. B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G. M., Hardy, J., Lang, A. E., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M., & Deuschl, G. (2014). Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 29(4), 454-462.
<https://doi.org/10.1002/mds.25844>
- Bertrand, J. A., Bedetti, C., Postuma, R. B., Monchi, O., Génier Marchand, D., Jubault, T., & Gagnon, J. F. (2012). Color discrimination deficits in Parkinson's disease are related to cognitive impairment

- and white-matter alterations. *Mov Disord*, 27(14), 1781-1788.
<https://doi.org/10.1002/mds.25272>
- Bi, G., & Poo, M. (1999). Distributed synaptic modification in neural networks induced by patterned stimulation. *Nature*, 401(6755), 792-796. <https://doi.org/10.1038/44573>
- Blanc, F., Colloby, S. J., Cretin, B., de Sousa, P. L., Demuynck, C., O'Brien, J. T., Martin-Hunyadi, C., McKeith, I., Philippi, N., & Taylor, J. P. (2016). Grey matter atrophy in prodromal stage of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 8, 31.
<https://doi.org/10.1186/s13195-016-0198-6>
- Blanc, F., Colloby, S. J., Philippi, N., de Pétigny, X., Jung, B., Demuynck, C., Philipps, C., Anthony, P., Thomas, A., Bing, F., Lamy, J., Martin-Hunyadi, C., O'Brien, J. T., Cretin, B., McKeith, I., Armspach, J. P., & Taylor, J. P. (2015). Cortical Thickness in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease: A Comparison of Prodromal and Dementia Stages. *PLoS One*, 10(6), e0127396.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127396>
- Bledsoe, I. O., Stebbins, G. T., Merkitich, D., & Goldman, J. G. (2018). White matter abnormalities in the corpus callosum with cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 91(24), e2244-e2255. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000006646>
- Boccalini, C., Bortolin, E., Carli, G., Pilotto, A., Galbiati, A., Padovani, A., Ferini-Strambi, L., & Perani, D. (2022). Metabolic connectivity of resting-state networks in alpha synucleinopathies, from prodromal to dementia phase. *Front Neurosci*, 16, 930735.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.930735>
- Boeve, B. F. (2010). REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci*, 1184, 15-54. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x>
- Boeve, B. F., Dickson, D. W., Olson, E. J., Shepard, J. W., Silber, M. H., Ferman, T. J., Ahlskog, J. E., & Benarroch, E. E. (2007). Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med*, 8(1), 60-64.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.08.017>
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Lin, S. C., Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., Ahlskog, J. E., Caselli, R. J., Jacobson, S., Sabbagh, M., Adler, C., Woodruff, B., Beach, T. G., Iranzo, A., Gelpi, E., Santamaria, J., Tolosa, E., Singer, C., Mash, D. C.,...Dickson, D. W. (2013). Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med*, 14(8), 754-762.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.015>
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Saper, C. B., Ferman, T. J., Dickson, D. W., Parisi, J. E., Benarroch, E. E., Ahlskog, J. E., Smith, G. E., Caselli, R. C., Tippman-Peikert, M., Olson, E. J., Lin, S. C., Young, T., Wszolek, Z., Schenck, C. H., Mahowald, M. W., Castillo, P. R., Del Tredici, K., & Braak, H. (2007). Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, 130(Pt 11), 2770-2788. <https://doi.org/10.1093/brain/awm056>

- Bohbot, V. D., Lerch, J., Thorndycraft, B., Iaria, G., & Zijdenbos, A. P. (2007). Gray matter differences correlate with spontaneous strategies in a human virtual navigation task. *J Neurosci*, *27*(38), 10078-10083. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1763-07.2007>
- Bohnen, N. I., Albin, R. L., Müller, M. L., Petrou, M., Kotagal, V., Koeppe, R. A., Scott, P. J., & Frey, K. A. (2015). Frequency of cholinergic and caudate nucleus dopaminergic deficits across the prodromal cognitive spectrum of Parkinson disease and evidence of interaction effects. *JAMA Neurol*, *72*(2), 194-200. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2757>
- Boissard, R., Fort, P., Gervasoni, D., Barbagli, B., & Luppi, P. H. (2003). Localization of the GABAergic and non-GABAergic neurons projecting to the sublaterodorsal nucleus and potentially gating paradoxical sleep onset. *Eur J Neurosci*, *18*(6), 1627-1639. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02861.x>
- Boissard, R., Gervasoni, D., Schmidt, M. H., Barbagli, B., Fort, P., & Luppi, P. H. (2002). The rat pontomedullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study. *Eur J Neurosci*, *16*(10), 1959-1973. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02257.x>
- Bonanni, L., Thomas, A., Tiraboschi, P., Perfetti, B., Varanese, S., & Onofri, M. (2008). EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain*, *131*(Pt 3), 690-705. <https://doi.org/10.1093/brain/awm322>
- Bonnet, M. H., & Arand, D. L. (1997). Heart rate variability: sleep stage, time of night, and arousal influences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *102*(5), 390-396. [https://doi.org/10.1016/s0921-884x\(96\)96070-1](https://doi.org/10.1016/s0921-884x(96)96070-1)
- Borghammer, P., & Van Den Berge, N. (2019). Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis. *J Parkinsons Dis*, *9*(s2), S281-s295. <https://doi.org/10.3233/jpd-191721>
- Boucetta, S., Salimi, A., Dadar, M., Jones, B. E., Collins, D. L., & Dang-Vu, T. T. (2016). Structural Brain Alterations Associated with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease. *Sci Rep*, *6*, 26782. <https://doi.org/10.1038/srep26782>
- Bozzali, M., Falini, A., Cercignani, M., Baglio, F., Farina, E., Alberoni, M., Vezzulli, P., Olivetto, F., Mantovani, F., Shallice, T., Scotti, G., Canal, N., & Nemni, R. (2005). Brain tissue damage in dementia with Lewy bodies: an in vivo diffusion tensor MRI study. *Brain*, *128*(Pt 7), 1595-1604. <https://doi.org/10.1093/brain/awh493>
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, *24*(2), 197-211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9)
- Brahic, M., Bousset, L., Bieri, G., Melki, R., & Gitler, A. D. (2016). Axonal transport and secretion of fibrillar forms of α -synuclein, A β 42 peptide and HTTExon 1. *Acta Neuropathol*, *131*(4), 539-548. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1538-0>

- Brcina, N., Hohenfeld, C., Heidbreder, A., Mirzazade, S., Krahe, J., Wojtala, J., Binkofski, F., Schulz, J. B., Schiefer, J., Reetz, K., & Dogan, I. (2021). Increased neural motor activation and functional reorganization in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*, 92, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.10.019>
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., FitzGerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br J Clin Psychol*, 21(1), 1-16. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1982.tb01421.x>
- Brooks, P. L., & Peever, J. H. (2008). Unraveling the mechanisms of REM sleep atonia. *Sleep*, 31(11), 1492-1497. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.11.1492>
- Brooks, P. L., & Peever, J. H. (2012). Identification of the transmitter and receptor mechanisms responsible for REM sleep paralysis. *J Neurosci*, 32(29), 9785-9795. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0482-12.2012>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1124, 1-38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Buckner, R. L., Krienen, F. M., Castellanos, A., Diaz, J. C., & Yeo, B. T. (2011). The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, 106(5), 2322-2345. <https://doi.org/10.1152/jn.00339.2011>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*, 10(3), 186-198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2012). The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci*, 13(5), 336-349. <https://doi.org/10.1038/nrn3214>
- Burgoyne, R. D., Graham, M. E., & Cambray-Deakin, M. (1993). Neurotrophic effects of NMDA receptor activation on developing cerebellar granule cells. *J Neurocytol*, 22(9), 689-695. <https://doi.org/10.1007/bf01181314>
- Byun, J. I., Cha, K. S., Kim, M., Lee, W. J., Lee, H. S., Sunwoo, J. S., Shin, J. W., Kim, T. J., Jun, J. S., Kim, H. J., Shin, W. C., Schenck, C. H., Lee, S. K., & Jung, K. Y. (2022). Association of Nucleus Basalis of Meynert Functional Connectivity and Cognition in Idiopathic Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder. *J Clin Neurol*, 18(5), 562-570. <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.18.5.562>
- Byun, J. I., Cha, K. S., Kim, M., Lee, W. J., Lee, H. S., Sunwoo, J. S., Shin, J. W., Kim, T. J., Moon, J., Lee, S. T., Jung, K. H., Chu, K., Kim, M. H., Kim, H. J., Shin, W. C., Lee, S. K., & Jung, K. Y. (2021). Altered insular functional connectivity in isolated REM sleep behavior disorder: a data-driven functional MRI study. *Sleep Med*, 79, 88-93. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.12.038>
- Byun, J. I., Kim, H. W., Kang, H., Cha, K. S., Sunwoo, J. S., Shin, J. W., Moon, J., Lee, S. T., Jung, K. H., Chu, K., Kim, M., Shin, W. C., Lee, D. S., Schenck, C. H., Lee, S. K., & Jung, K. Y. (2020). Altered resting-state thalamo-occipital functional connectivity is associated with cognition in isolated rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 69, 198-203. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.01.010>

- Byun, J. I., Oh, S., Sunwoo, J. S., Shin, J. W., Kim, T. J., Jun, J. S., Kim, H. J., Shin, W. C., Seong, J. K., & Jung, K. Y. (2022). White matter tract-specific microstructural disruption is associated with depressive symptoms in isolated RBD. *Neuroimage Clin*, *36*, 103186. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103186>
- Cai, M., Ma, J., Wang, Z., Zhao, Y., Zhang, Y., Wang, H., Xue, H., Chen, Y., Zhang, Y., Wang, C., Zhao, Q., Xue, K., & Liu, F. (2023). Individual-level brain morphological similarity networks: Current methodologies and applications. *CNS Neurosci Ther*, *29*(12), 3713-3724. <https://doi.org/10.1111/cns.14384>
- Cajochen, C., Pischke, J., Aeschbach, D., & Borbély, A. A. (1994). Heart rate dynamics during human sleep. *Physiol Behav*, *55*(4), 769-774. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90058-2](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90058-2)
- Campabadal, A., Abos, A., Segura, B., Serradell, M., Uribe, C., Baggio, H. C., Gaig, C., Santamaria, J., Compta, Y., Bargallo, N., Junque, C., & Iranzo, A. (2020). Disruption of posterior brain functional connectivity and its relation to cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neuroimage Clin*, *25*, 102138. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102138>
- Campabadal, A., Inguanzo, A., Segura, B., Serradell, M., Abos, A., Uribe, C., Gaig, C., Santamaria, J., Compta, Y., Bargallo, N., Junque, C., & Iranzo, A. (2020). Cortical gray matter progression in idiopathic REM sleep behavior disorder and its relation to cognitive decline. *Neuroimage Clin*, *28*, 102421. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102421>
- Campabadal, A., Segura, B., Junque, C., & Iranzo, A. (2021). Structural and functional magnetic resonance imaging in isolated REM sleep behavior disorder: A systematic review of studies using neuroimaging software. *Sleep Med Rev*, *59*, 101495. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101495>
- Campabadal, A., Segura, B., Junque, C., Serradell, M., Abos, A., Uribe, C., Baggio, H. C., Gaig, C., Santamaria, J., Compta, Y., Bargallo, N., & Iranzo, A. (2019). Cortical Gray Matter and Hippocampal Atrophy in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Front Neurol*, *10*, 312. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00312>
- Cavaliere, F., Cerf, L., Dehay, B., Ramos-Gonzalez, P., De Giorgi, F., Bourdenx, M., Bessede, A., Obeso, J. A., Matute, C., Ichas, F., & Bezard, E. (2017). In vitro α -synuclein neurotoxicity and spreading among neurons and astrocytes using Lewy body extracts from Parkinson disease brains. *Neurobiol Dis*, *103*, 101-112. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.04.011>
- Cesari, M., Heidbreder, A., St Louis, E. K., Sixel-Döring, F., Bliwise, D. L., Baldelli, L., Bes, F., Fantini, M. L., Iranzo, A., Knudsen-Heier, S., Mayer, G., McCarter, S., Nepozitek, J., Pavlova, M., Provini, F., Santamaria, J., Sunwoo, J. S., Videnovic, A., Högl, B.,...Stefani, A. (2022). Video-polysomnography procedures for diagnosis of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) and the identification of its prodromal stages: guidelines from the International RBD Study Group. *Sleep*, *45*(3). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab257>
- Chao, Y. P., Cho, K. H., Yeh, C. H., Chou, K. H., Chen, J. H., & Lin, C. P. (2009). Probabilistic topography of human corpus callosum using cytoarchitectural parcellation and high angular resolution diffusion imaging tractography. *Hum Brain Mapp*, *30*(10), 3172-3187. <https://doi.org/10.1002/hbm.20739>

- Chase, M. H., & Morales, F. R. (1990). The atonia and myoclonia of active (REM) sleep. *Annu Rev Psychol*, 41, 557-584. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.41.020190.003013>
- Chen, M., Li, Y., Chen, J., Gao, L., Sun, J., Gu, Z., Wu, T., & Chan, P. (2022). Structural and functional brain alterations in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *J Neuroradiol*, 49(1), 66-72. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2020.04.007>
- Choi, E. Y., Yeo, B. T., & Buckner, R. L. (2012). The organization of the human striatum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, 108(8), 2242-2263. <https://doi.org/10.1152/jn.00270.2012>
- Chou, K. H., Lin, W. C., Lee, P. L., Tsai, N. W., Huang, Y. C., Chen, H. L., Cheng, K. Y., Chen, P. C., Wang, H. C., Lin, T. K., Li, S. H., Lin, W. M., Lu, C. H., & Lin, C. P. (2015). Structural covariance networks of striatum subdivision in patients with Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*, 36(4), 1567-1584. <https://doi.org/10.1002/hbm.22724>
- Clément, O., Sapin, E., Béro, A., Fort, P., & Luppi, P. H. (2011). Evidence that neurons of the sublaterodorsal tegmental nucleus triggering paradoxical (REM) sleep are glutamatergic. *Sleep*, 34(4), 419-423. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.4.419>
- Clos, M., Rottschy, C., Laird, A. R., Fox, P. T., & Eickhoff, S. B. (2014). Comparison of structural covariance with functional connectivity approaches exemplified by an investigation of the left anterior insula. *Neuroimage*, 99, 269-280. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.030>
- Cogné, É., Postuma, R. B., Chasles, M. J., De Roy, J., Montplaisir, J., Pelletier, A., Rouleau, I., & Gagnon, J. F. (2024). Montreal Cognitive Assessment and the Clock Drawing Test to Identify MCI and Predict Dementia in Isolated REM Sleep Behavior Disorder. *Neurology*, 102(4), e208020. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000208020>
- Compta, Y., Valente, T., Saura, J., Segura, B., Iranzo, Á., Serradell, M., Junqué, C., Tolosa, E., Valldeoriola, F., Muñoz, E., Santamaria, J., Cámara, A., Fernández, M., Fortea, J., Buongiorno, M., Molinuevo, J. L., Bargalló, N., & Martí, M. J. (2015). Correlates of cerebrospinal fluid levels of oligomeric- and total- α -synuclein in premotor, motor and dementia stages of Parkinson's disease. *J Neurol*, 262(2), 294-306. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7560-z>
- Conner, A. K., Briggs, R. G., Sali, G., Rahimi, M., Baker, C. M., Burks, J. D., Glenn, C. A., Battiste, J. D., & Sughrue, M. E. (2018). A Connectomic Atlas of the Human Cerebrum-Chapter 13: Tractographic Description of the Inferior Fronto-Occipital Fasciculus. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 15(suppl_1), S436-s443. <https://doi.org/10.1093/ons/opy267>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 3(3), 201-215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- 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(Pt 5), 1020-1032. <https://doi.org/10.1093/brain/124.5.1020>
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9(2), 179-194. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>

- Dauvilliers, Y., Schenck, C. H., Postuma, R. B., Iranzo, A., Luppi, P. H., Plazzi, G., Montplaisir, J., & Boeve, B. (2018). REM sleep behaviour disorder. *Nat Rev Dis Primers*, 4(1), 19. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0016-5>
- Di, X., Gohel, S., Thielcke, A., Wehrl, H. F., & Biswal, B. B. (2017). Do all roads lead to Rome? A comparison of brain networks derived from inter-subject volumetric and metabolic covariance and moment-to-moment hemodynamic correlations in old individuals. *Brain Struct Funct*, 222(8), 3833-3845. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1438-7>
- Diaz-Galvan, P., Przybelski, S. A., Lesnick, T. G., Schwarz, C. G., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Jack, C. R., Min, H. P., Jain, M., Miyagawa, T., Forsberg, L. K., Fields, J. A., Savica, R., Graff-Radford, J., Jones, D. T., Botha, H., St Louis, E. K., Knopman, D. S., Ramanan, V. K.,...Kantarci, K. (2023). β -Amyloid Load on PET Along the Continuum of Dementia With Lewy Bodies. *Neurology*, 101(2), e178-e188. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000207393>
- Dijk, D.-J., & Lazar, A. S. (2012). The Regulation of Human Sleep and Wakefulness: Sleep Homeostasis and Circadian Rhythmicity. In C. M. Morin & C. A. Espie (Eds.), *The Oxford Handbook of Sleep and Sleep Disorders* (pp. 0). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780195376203.013.0003>
- Donzuso, G., Cicero, C. E., Giuliano, L., Squillaci, R., Luca, A., Palmucci, S., Basile, A., Lanza, G., Ferri, R., Zappia, M., & Nicoletti, A. (2024). Neuroanatomical findings in isolated REM sleep behavior disorder and early Parkinson's disease: a Voxel-based morphometry study. *Brain Imaging Behav*, 18(1), 83-91. <https://doi.org/10.1007/s11682-023-00815-0>
- Donzuso, G., Monastero, R., Cicero, C. E., Luca, A., Mostile, G., Giuliano, L., Baschi, R., Caccamo, M., Gagliardo, C., Palmucci, S., Zappia, M., & Nicoletti, A. (2021). Neuroanatomical changes in early Parkinson's disease with mild cognitive impairment: a VBM study; the Parkinson's Disease Cognitive Impairment Study (PaCoS). *Neurol Sci*, 42(9), 3723-3731. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-05034-9>
- Doppler, K., Jentschke, H. M., Schulmeyer, L., Vadasz, D., Janzen, A., Luster, M., Höffken, H., Mayer, G., Brumberg, J., Booij, J., Musacchio, T., Klebe, S., Sittig-Wiegand, E., Volkmann, J., Sommer, C., & Oertel, W. H. (2017). Dermal phospho-alpha-synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 133(4), 535-545. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1684-z>
- Dosenbach, N. U., Fair, D. A., Cohen, A. L., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2008). A dual-networks architecture of top-down control. *Trends Cogn Sci*, 12(3), 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.01.001>
- DuPre, E., & Spreng, R. N. (2017). Structural covariance networks across the life span, from 6 to 94 years of age. *Netw Neurosci*, 1(3), 302-323. https://doi.org/10.1162/NETN_a_00016
- Durcan, R., Donaghy, P., Osborne, C., Taylor, J. P., & Thomas, A. J. (2019). Imaging in prodromal dementia with Lewy bodies: Where do we stand? *Int J Geriatr Psychiatry*, 34(5), 635-646. <https://doi.org/10.1002/gps.5071>

- Duyckaerts, C., Sazdovitch, V., Ando, K., Seilhean, D., Privat, N., Yilmaz, Z., Peckeu, L., Amar, E., Comoy, E., Maceski, A., Lehmann, S., Brion, J. P., Brandel, J. P., & Haïk, S. (2018). Neuropathology of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease and immunoassay of French cadaver-sourced growth hormone batches suggest possible transmission of tauopathy and long incubation periods for the transmission of Abeta pathology. *Acta Neuropathol*, *135*(2), 201-212. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1791-x>
- Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K., & Zilles, K. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*, *25*(4), 1325-1335. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.034>
- Eidelberg, D. (2009). Metabolic brain networks in neurodegenerative disorders: a functional imaging approach. *Trends Neurosci*, *32*(10), 548-557. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.06.003>
- Ellmore, T. M., Castriotta, R. J., Hendley, K. L., Aalbers, B. M., Furr-Stimming, E., Hood, A. J., Suescun, J., Beurlot, M. R., Hendley, R. T., & Schiess, M. C. (2013). Altered nigrostriatal and nigrocortical functional connectivity in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep*, *36*(12), 1885-1892. <https://doi.org/10.5665/sleep.3222>
- Erskine, D., Thomas, A. J., Taylor, J. P., Savage, M. A., Attems, J., McKeith, I. G., Morris, C. M., & Khundakar, A. A. (2017). Neuronal Loss and A-Synuclein Pathology in the Superior Colliculus and Its Relationship to Visual Hallucinations in Dementia with Lewy Bodies. *Am J Geriatr Psychiatry*, *25*(6), 595-604. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.01.005>
- Fahn, S. (1987). Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent developments in Parkinson's disease*, 153-163.
- Fantini, M. L., Farini, E., Ortelli, P., Zucconi, M., Manconi, M., Cappa, S., & Ferini-Strambi, L. (2011). Longitudinal study of cognitive function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, *34*(5), 619-625.
- Fantini, M. L., Postuma, R. B., Montplaisir, J., & Ferini-Strambi, L. (2006). Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. *Brain Res Bull*, *70*(4-6), 386-390. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2006.07.008>
- Fathy, Y. Y., Jonker, A. J., Oudejans, E., de Jong, F. J. J., van Dam, A. W., Rozemuller, A. J. M., & van de Berg, W. D. J. (2019). Differential insular cortex subregional vulnerability to α -synuclein pathology in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neuropathol Appl Neurobiol*, *45*(3), 262-277. <https://doi.org/10.1111/nan.12501>
- Fellner, L., Irschick, R., Schanda, K., Reindl, M., Klimaschewski, L., Poewe, W., Wenning, G. K., & Stefanova, N. (2013). Toll-like receptor 4 is required for α -synuclein dependent activation of microglia and astroglia. *Glia*, *61*(3), 349-360. <https://doi.org/10.1002/glia.22437>
- Fereshtehnejad, S. M., Yao, C., Pelletier, A., Montplaisir, J. Y., Gagnon, J. F., & Postuma, R. B. (2019). Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain*, *142*(7), 2051-2067. <https://doi.org/10.1093/brain/awz111>

- Ferini-Strambi, L., Fasiello, E., Sforza, M., Salsone, M., & Galbiati, A. (2019). Neuropsychological, electrophysiological, and neuroimaging biomarkers for REM behavior disorder. *Expert Rev Neurother*, 19(11), 1069-1087. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1640603>
- Ferini-Strambi, L., Oertel, W., Dauvilliers, Y., Postuma, R. B., Marelli, S., Iranzo, A., Arnulf, I., Högl, B., Manni, R., Miyamoto, T., Fantini, M. L., Puligheddu, M., Jennum, P., Sonka, K., Santamaria, J., Zucconi, M., Rancoita, P. M., Leu-Semenescu, S., Frauscher, B.,...Montplaisir, J. (2014). Autonomic symptoms in idiopathic REM behavior disorder: a multicentre case-control study. *J Neurol*, 261(6), 1112-1118. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7317-8>
- Fernández-Arcos, A., Iranzo, A., Serradell, M., Gaig, C., & Santamaria, J. (2016). The Clinical Phenotype of Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder at Presentation: A Study in 203 Consecutive Patients. *Sleep*, 39(1), 121-132. <https://doi.org/10.5665/sleep.5332>
- Ferreira, D., Przybelski, S. A., Lesnick, T. G., Lemstra, A. W., Londos, E., Blanc, F., Nedelska, Z., Schwarz, C. G., Graff-Radford, J., Senjem, M. L., Fields, J. A., Knopman, D. S., Savica, R., Ferman, T. J., Graff-Radford, N. R., Lowe, V. J., Jack, C. R., Jr., Petersen, R. C., Mollenhauer, B.,...Kantarci, K. (2020). β -Amyloid and tau biomarkers and clinical phenotype in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 95(24), e3257-e3268. <https://doi.org/10.1212/wnl.000000000010943>
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., & Dale, A. M. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), 341-355. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00569-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00569-x)
- Fitsiori, A., Nguyen, D., Karentzos, A., Delavelle, J., & Vargas, M. I. (2011). The corpus callosum: white matter or terra incognita. *Br J Radiol*, 84(997), 5-18. <https://doi.org/10.1259/bjr/21946513>
- Ford, A. H., Duncan, G. W., Firbank, M. J., Yarnall, A. J., Khoo, T. K., Burn, D. J., & O'Brien, J. T. (2013). Rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease: magnetic resonance imaging study. *Mov Disord*, 28(6), 832-836. <https://doi.org/10.1002/mds.25367>
- Forsberg, L., Sigurdsson, S., Launer, L. J., Gudnason, V., & Ullén, F. (2019). Structural covariability hubs in old age. *Neuroimage*, 189, 307-315. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.032>
- Freundt, E. C., Maynard, N., Clancy, E. K., Roy, S., Bousset, L., Sourigues, Y., Covert, M., Melki, R., Kirkegaard, K., & Brahic, M. (2012). Neuron-to-neuron transmission of α -synuclein fibrils through axonal transport. *Ann Neurol*, 72(4), 517-524. <https://doi.org/10.1002/ana.23747>
- Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect*, 1(1), 13-36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., & Génier Marchand, D. (2012). Cognition in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Front Neurol*, 3, 82. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00082>
- Gagnon, J. F., Vendette, M., Postuma, R. B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 66(1), 39-47. <https://doi.org/10.1002/ana.21680>

- Galbiati, A., Verga, L., Giora, E., Zucconi, M., & Ferini-Strambi, L. (2019). The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Sleep Med Rev*, 43, 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.09.008>
- Gao, Y., Nie, K., Huang, B., Mei, M., Guo, M., Xie, S., Huang, Z., Wang, L., Zhao, J., Zhang, Y., & Wang, L. (2017). Changes of brain structure in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment analyzed via VBM technology. *Neurosci Lett*, 658, 121-132. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.08.028>
- García-Lorenzo, D., Longo-Dos Santos, C., Ewencyk, C., Leu-Semenescu, S., Gallea, C., Quattrocchi, G., Pita Lobo, P., Poupon, C., Benali, H., Arnulf, I., Vidailhet, M., & Lehericy, S. (2013). The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease. *Brain*, 136(Pt 7), 2120-2129. <https://doi.org/10.1093/brain/awt152>
- Gaser, C., Nenadic, I., Buchsbaum, B. R., Hazlett, E. A., & Buchsbaum, M. S. (2001). Deformation-based morphometry and its relation to conventional volumetry of brain lateral ventricles in MRI. *Neuroimage*, 13(6 Pt 1), 1140-1145. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0771>
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J. L., de Leon, M., Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M. C., Whitehouse, P., & Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367(9518), 1262-1270. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68542-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68542-5)
- Génier Marchand, D., Montplaisir, J., Postuma, R. B., Rahayel, S., & Gagnon, J. F. (2017). Detecting the Cognitive Prodrome of Dementia with Lewy Bodies: A Prospective Study of REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, 40(1). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw014>
- Génier Marchand, D., Postuma, R. B., Escudier, F., De Roy, J., Pelletier, A., Montplaisir, J., & Gagnon, J. F. (2018). How does dementia with Lewy bodies start? prodromal cognitive changes in REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, 83(5), 1016-1026. <https://doi.org/10.1002/ana.25239>
- Glass, C. K., Saijo, K., Winner, B., Marchetto, M. C., & Gage, F. H. (2010). Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*, 140(6), 918-934. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.016>
- Goedert, M., Spillantini, M. G., Del Tredici, K., & Braak, H. (2013). 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol*, 9(1), 13-24. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.242>
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D.,...LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 23(15), 2129-2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
- Goldman, J. G., Bledsoe, I. O., Merkitich, D., Dinh, V., Bernard, B., & Stebbins, G. T. (2017). Corpus callosal atrophy and associations with cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 88(13), 1265-1272. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003764>

- Goldman, J. G., & Holden, S. K. (2022). Cognitive Syndromes Associated With Movement Disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 28(3), 726-749. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000001134>
- Goldstein, A., Covington, B. P., Mahabadi, N., & Mesfin, F. B. (2024). Neuroanatomy, Corpus Callosum. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Gong, G., He, Y., Chen, Z. J., & Evans, A. C. (2012). Convergence and divergence of thickness correlations with diffusion connections across the human cerebral cortex. *Neuroimage*, 59(2), 1239-1248. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.017>
- Goodale, M. A., & Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci*, 15(1), 20-25. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(92\)90344-8](https://doi.org/10.1016/0166-2236(92)90344-8)
- Goodman, R. A., Lochner, K. A., Thambisetty, M., Wingo, T. S., Posner, S. F., & Ling, S. M. (2017). Prevalence of dementia subtypes in United States Medicare fee-for-service beneficiaries, 2011-2013. *Alzheimers Dement*, 13(1), 28-37. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.04.002>
- Graff-Radford, J., Murray, M. E., Lowe, V. J., Boeve, B. F., Ferman, T. J., Przybelski, S. A., Lesnick, T. G., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Smith, G. E., Knopman, D. S., Jack, C. R., Jr., Dickson, D. W., Petersen, R. C., & Kantarci, K. (2014). Dementia with Lewy bodies: basis of cingulate island sign. *Neurology*, 83(9), 801-809. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000734>
- Grover, V. P., Tognarelli, J. M., Crossey, M. M., Cox, I. J., Taylor-Robinson, S. D., & McPhail, M. J. (2015). Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *J Clin Exp Hepatol*, 5(3), 246-255. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2015.08.001>
- Guo, T., Guan, X., Zeng, Q., Xuan, M., Gu, Q., Huang, P., Xu, X., & Zhang, M. (2018). Alterations of Brain Structural Network in Parkinson's Disease With and Without Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Front Neurol*, 9, 334. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00334>
- Habich, A., Oltra, J., Schwarz, C. G., Przybelski, S. A., Oppedal, K., Inguanzo, A., Blanc, F., Lemstra, A. W., Hort, J., Westman, E., Segura, B., Junque, C., Lowe, V. J., Boeve, B. F., Aarsland, D., Dierks, T., Kantarci, K., & Ferreira, D. (2024). Grey matter networks in women and men with dementia with Lewy bodies. *NPJ Parkinsons Dis*, 10(1), 84. <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00702-5>
- Habich, A., Wahlund, L. O., Westman, E., Dierks, T., & Ferreira, D. (2023). (Dis-)Connected Dots in Dementia with Lewy Bodies-A Systematic Review of Connectivity Studies. *Mov Disord*, 38(1), 4-15. <https://doi.org/10.1002/mds.29248>
- Hammers, A., Allom, R., Koepp, M. J., Free, S. L., Myers, R., Lemieux, L., Mitchell, T. N., Brooks, D. J., & Duncan, J. S. (2003). Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp*, 19(4), 224-247. <https://doi.org/10.1002/hbm.10123>
- Hempel, H., Teipel, S. J., Alexander, G. E., Horwitz, B., Teichberg, D., Schapiro, M. B., & Rapoport, S. I. (1998). Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region- and cell type-specific neuronal degeneration in Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging analysis. *Arch Neurol*, 55(2), 193-198. <https://doi.org/10.1001/archneur.55.2.193>

- Hanyu, H., Inoue, Y., Sakurai, H., Kanetaka, H., Nakamura, M., Miyamoto, T., Sasai, T., & Iwamoto, T. (2011). Regional cerebral blood flow changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Eur J Neurol*, *18*(5), 784-788. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03283.x>
- Hanyu, H., Inoue, Y., Sakurai, H., Kanetaka, H., Nakamura, M., Miyamoto, T., Sasai, T., & Iwamoto, T. (2012). Voxel-based magnetic resonance imaging study of structural brain changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*, *18*(2), 136-139. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.08.023>
- Hebb, D. (1949). *The organization of behavior; a neuropsychological theory*. Wiley and Sons.
- Heller, J., Brcina, N., Dogan, I., Holtbernd, F., Romanzetti, S., Schulz, J. B., Schiefer, J., & Reetz, K. (2017). Brain imaging findings in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD) - A systematic review on potential biomarkers for neurodegeneration. *Sleep Med Rev*, *34*, 23-33. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.06.006>
- Hely, M. A., Morris, J. G., Reid, W. G., & Trafficante, R. (2005). Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*, *20*(2), 190-199. <https://doi.org/10.1002/mds.20324>
- Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, *23*(6), 837-844. <https://doi.org/10.1002/mds.21956>
- Hervé, D., Porché, M., Cabrejo, L., Guidoux, C., Tournier-Lasserre, E., Nicolas, G., Adle-Biassette, H., Plu, I., Chabriat, H., & Duyckaerts, C. (2018). Fatal A β cerebral amyloid angiopathy 4 decades after a dural graft at the age of 2 years. *Acta Neuropathol*, *135*(5), 801-803. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1828-9>
- Herz, D. M., Meder, D., Camilleri, J. A., Eickhoff, S. B., & Siebner, H. R. (2021). Brain Motor Network Changes in Parkinson's Disease: Evidence from Meta-Analytic Modeling. *Mov Disord*, *36*(5), 1180-1190. <https://doi.org/10.1002/mds.28468>
- Higuchi, M., Tashiro, M., Arai, H., Okamura, N., Hara, S., Higuchi, S., Itoh, M., Shin, R. W., Trojanowski, J. Q., & Sasaki, H. (2000). Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol*, *162*(2), 247-256. <https://doi.org/10.1006/exnr.2000.7342>
- Holmes, A. J., Hollinshead, M. O., O'Keefe, T. M., Petrov, V. I., Fariello, G. R., Wald, L. L., Fischl, B., Rosen, B. R., Mair, R. W., Roffman, J. L., Smoller, J. W., & Buckner, R. L. (2015). Brain Genomics Superstruct Project initial data release with structural, functional, and behavioral measures. *Sci Data*, *2*, 150031. <https://doi.org/10.1038/sdata.2015.31>
- Holtbernd, F., Hohenfeld, C., Oertel, W. H., Knake, S., Sittig, E., Romanzetti, S., Heidebreder, A., Michels, J., Dogan, I., Schulz, J. B., Schiefer, J., Janzen, A., & Reetz, K. (2024). The functional brain connectome in isolated rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Sleep Med*, *117*, 184-191. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2024.03.012>

- Holtbernd, F., Romanzetti, S., Oertel, W. H., Knake, S., Sittig, E., Heidebreder, A., Maier, A., Krahe, J., Wojtala, J., Dogan, I., Schulz, J. B., Schiefer, J., Janzen, A., & Reetz, K. (2021). Convergent patterns of structural brain changes in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease on behalf of the German rapid eye movement sleep behavior disorder study group. *Sleep*, 44(3). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa199>
- Honeycutt, L., Gagnon, J. F., Pelletier, A., De Roy, J., Montplaisir, J. Y., & Postuma, R. B. (2020). Pareidolias and cognition in isolated REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*, 75, 76-79. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.05.017>
- Horsager, J., Andersen, K. B., Knudsen, K., Skjærbæk, C., Fedorova, T. D., Okkels, N., Schaeffer, E., Bonkat, S. K., Geday, J., Otto, M., Sommerauer, M., Danielsen, E. H., Bech, E., Kraft, J., Munk, O. L., Hansen, S. D., Pavese, N., Göder, R., Brooks, D. J.,...Borghammer, P. (2020). Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain*, 143(10), 3077-3088. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa238>
- Huang, C., Mattis, P., Tang, C., Perrine, K., Carbon, M., & Eidelberg, D. (2007). Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage*, 34(2), 714-723. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.003>
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications* (1st ed ed.). American Academy of Sleep Medicine.
- Iranzo, A., Fairfoul, G., Ayudhaya, A. C. N., Serradell, M., Gelpi, E., Vilaseca, I., Sanchez-Valle, R., Gaig, C., Santamaria, J., Tolosa, E., Riha, R. L., & Green, A. J. E. (2021). Detection of α -synuclein in CSF by RT-QuIC in patients with isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a longitudinal observational study. *Lancet Neurol*, 20(3), 203-212. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30449-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30449-x)
- Iranzo, A., Fernández-Arcos, A., Tolosa, E., Serradell, M., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Gelpi, E., Vilaseca, I., Sánchez-Valle, R., Lladó, A., Gaig, C., & Santamaría, J. (2014). Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One*, 9(2), e89741. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089741>
- Iranzo, A., Gelpi, E., Tolosa, E., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Gaig, C., & Santamaria, J. (2014). Neuropathology of prodromal Lewy body disease. *Mov Disord*, 29(3), 410-415. <https://doi.org/10.1002/mds.25825>
- Iranzo, A., Lomeña, F., Stockner, H., Valldeoriola, F., Vilaseca, I., Salamero, M., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Duch, J., Pavía, J., Gallego, J., Seppi, K., Högl, B., Tolosa, E., Poewe, W., & Santamaria, J. (2010). Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol*, 9(11), 1070-1077. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70216-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70216-7)
- Iranzo, A., Santamaria, J., & Tolosa, E. (2016). Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. *Lancet Neurol*, 15(4), 405-419. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)00057-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)00057-0)

- Iranzo, A., Santamaría, J., Valldeoriola, F., Serradell, M., Salamero, M., Gaig, C., Niñerola-Baizán, A., Sánchez-Valle, R., Lladó, A., De Marzi, R., Stefani, A., Seppi, K., Pavia, J., Högl, B., Poewe, W., Tolosa, E., & Lomeña, F. (2017). Dopamine transporter imaging deficit predicts early transition to synucleinopathy in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, *82*(3), 419-428. <https://doi.org/10.1002/ana.25026>
- Iranzo, A., Stefani, A., Serradell, M., Martí, M. J., Lomeña, F., Mahlknecht, P., Stockner, H., Gaig, C., Fernández-Arcos, A., Poewe, W., Tolosa, E., Högl, B., & Santamaria, J. (2017). Characterization of patients with longstanding idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *89*(3), 242-248. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004121>
- Iranzo, A., Valldeoriola, F., Lomeña, F., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Salamero, M., Cot, A., Ros, D., Pavia, J., Santamaria, J., & Tolosa, E. (2011). Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol*, *10*(9), 797-805. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(11\)70152-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70152-1)
- Irwin, D. J., Grossman, M., Weintraub, D., Hurtig, H. I., Duda, J. E., Xie, S. X., Lee, E. B., Van Deerlin, V. M., Lopez, O. L., Kofler, J. K., Nelson, P. T., Jicha, G. A., Woltjer, R., Quinn, J. F., Kaye, J., Leverenz, J. B., Tsuang, D., Longfellow, K., Yearout, D.,...Trojanowski, J. Q. (2017). Neuropathological and genetic correlates of survival and dementia onset in synucleinopathies: a retrospective analysis. *Lancet Neurol*, *16*(1), 55-65. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30291-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30291-5)
- Jellinger, K. A. (2012). Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord*, *27*(1), 8-30. <https://doi.org/10.1002/mds.23795>
- Jellinger, K. A., & Attems, J. (2008). Prevalence and impact of vascular and Alzheimer pathologies in Lewy body disease. *Acta Neuropathol*, *115*(4), 427-436. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0347-5>
- Jokinen, H., Ryberg, C., Kalska, H., Ylikoski, R., Rostrup, E., Stegmann, M. B., Waldemar, G., Madureira, S., Ferro, J. M., van Straaten, E. C., Scheltens, P., Barkhof, F., Fazekas, F., Schmidt, R., Carlucci, G., Pantoni, L., Inzitari, D., & Erkinjuntti, T. (2007). Corpus callosum atrophy is associated with mental slowing and executive deficits in subjects with age-related white matter hyperintensities: the LADIS Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *78*(5), 491-496. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.096792>
- Jouvet, M. (1962). [Research on the neural structures and responsible mechanisms in different phases of physiological sleep]. *Arch Ital Biol*, *100*, 125-206.
- Joza, S., Hu, M. T., Jung, K. Y., Kunz, D., Arnaldi, D., Lee, J. Y., Ferini-Strambi, L., Antelmi, E., Sixel-Döring, F., De Cock, V. C., Montplaisir, J. Y., Welch, J., Kim, H. J., Bes, F., Mattioli, P., Woo, K. A., Marelli, S., Plazzi, G., Mollenhauer, B.,...Postuma, R. B. (2024). Prodromal dementia with Lewy bodies in REM sleep behavior disorder: A multicenter study. *Alzheimers Dement*, *20*(1), 91-102. <https://doi.org/10.1002/alz.13386>
- Jurysta, F., van de Borne, P., Migeotte, P. F., Dumont, M., Lanquart, J. P., Degaute, J. P., & Linkowski, P. (2003). A study of the dynamic interactions between sleep EEG and heart rate variability in healthy young men. *Clin Neurophysiol*, *114*(11), 2146-2155. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(03\)00215-3](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00215-3)

- Kalaitzakis, M. E., Graeber, M. B., Gentleman, S. M., & Pearce, R. K. (2008a). Controversies over the staging of alpha-synuclein pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, *116*(1), 125-128; author reply 129-131. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0381-3>
- Kalaitzakis, M. E., Graeber, M. B., Gentleman, S. M., & Pearce, R. K. (2008b). The dorsal motor nucleus of the vagus is not an obligatory trigger site of Parkinson's disease: a critical analysis of alpha-synuclein staging. *Neuropathol Appl Neurobiol*, *34*(3), 284-295. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00923.x>
- Kane, J. P. M., Surendranathan, A., Bentley, A., Barker, S. A. H., Taylor, J. P., Thomas, A. J., Allan, L. M., McNally, R. J., James, P. W., McKeith, I. G., Burn, D. J., & O'Brien, J. T. (2018). Clinical prevalence of Lewy body dementia. *Alzheimers Res Ther*, *10*(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0350-6>
- Kantarci, K., Ferman, T. J., Boeve, B. F., Weigand, S. D., Przybelski, S., Vemuri, P., Murray, M. E., Senjem, M. L., Smith, G. E., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Jack, C. R., Jr., Parisi, J. E., & Dickson, D. W. (2012). Focal atrophy on MRI and neuropathologic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *79*(6), 553-560. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826357a5>
- Kantarci, K., Nedelska, Z., Chen, Q., Senjem, M. L., Schwarz, C. G., Gunter, J. L., Przybelski, S. A., Lesnick, T. G., Kremers, W. K., Fields, J. A., Graff-Radford, J., Savica, R., Jones, D., Botha, H., Knopman, D. S., Lowe, V., Graff-Radford, N. R., Murray, M. M., Dickson, D. W.,...Boeve, B. F. (2022). Longitudinal atrophy in prodromal dementia with Lewy bodies points to cholinergic degeneration. *Brain Commun*, *4*(2), fcac013. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac013>
- Katz, L. C., & Shatz, C. J. (1996). Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science*, *274*(5290), 1133-1138. <https://doi.org/10.1126/science.274.5290.1133>
- Kim, H. J., Im, H. K., Kim, J., Han, J. Y., de Leon, M., Deshpande, A., & Moon, W. J. (2016). Brain Atrophy of Secondary REM-Sleep Behavior Disorder in Neurodegenerative Disease. *J Alzheimers Dis*, *52*(3), 1101-1109. <https://doi.org/10.3233/jad-151197>
- Koeglsperger, T., Rumpf, S. L., Schließer, P., Struebing, F. L., Brendel, M., Levin, J., Trenkwalder, C., Höglinger, G. U., & Herms, J. (2023). Neuropathology of incidental Lewy body & prodromal Parkinson's disease. *Mol Neurodegener*, *18*(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13024-023-00622-7>
- Koepsell, T. D., & Monsell, S. E. (2012). Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. *Neurology*, *79*(15), 1591-1598. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826e26b7>
- Kogan, R. V., Janzen, A., Meles, S. K., Sittig, E., Renken, R. J., Gurvits, V., Mayer, G., Leenders, K. L., & Oertel, W. H. (2021). Four-Year Follow-up of [(18) F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Based Parkinson's Disease-Related Pattern Expression in 20 Patients with Isolated Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Shows Prodromal Progression. *Mov Disord*, *36*(1), 230-235. <https://doi.org/10.1002/mds.28260>
- Koini, M., Duering, M., Gesierich, B. G., Rombouts, S., Ropele, S., Wagner, F., Enzinger, C., & Schmidt, R. (2018). Grey-matter network disintegration as predictor of cognitive and motor function with aging. *Brain Struct Funct*, *223*(5), 2475-2487. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1642-0>

- Koziol, L. F., Budding, D., Andreasen, N., D'Arrigo, S., Bulgheroni, S., Imamizu, H., Ito, M., Manto, M., Marvel, C., Parker, K., Pezzulo, G., Ramnani, N., Riva, D., Schmahmann, J., Vandervert, L., & Yamazaki, T. (2014). Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum*, 13(1), 151-177. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0511-x>
- Krauzlis, R. J., Lovejoy, L. P., & Zénon, A. (2013). Superior colliculus and visual spatial attention. *Annu Rev Neurosci*, 36, 165-182. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170249>
- Krenzer, M., Anaclet, C., Vetrivelan, R., Wang, N., Vong, L., Lowell, B. B., Fuller, P. M., & Lu, J. (2011). Brainstem and spinal cord circuitry regulating REM sleep and muscle atonia. *PLoS One*, 6(10), e24998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024998>
- Krupička, R., Krýže, P., Neřuková, S., Duspivová, T., Klempíř, O., Szabó, Z., Dušek, P., Šonka, K., Rusz, J., & Růžička, E. (2020). Instrumental analysis of finger tapping reveals a novel early biomarker of parkinsonism in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Sleep Med*, 75, 45-49. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.07.019>
- Kunst, J., Marecek, R., Klobusiakova, P., Balazova, Z., Anderkova, L., Nemcova-Elfmarkova, N., & Rektorova, I. (2019). Patterns of Grey Matter Atrophy at Different Stages of Parkinson's and Alzheimer's Diseases and Relation to Cognition. *Brain Topogr*, 32(1), 142-160. <https://doi.org/10.1007/s10548-018-0675-2>
- Lai, Y. Y., & Siegel, J. M. (1988). Medullary regions mediating atonia. *J Neurosci*, 8(12), 4790-4796. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.08-12-04790.1988>
- Lee, H. G., Zhu, X., Takeda, A., Perry, G., & Smith, M. A. (2006). Emerging evidence for the neuroprotective role of alpha-synuclein. *Exp Neurol*, 200(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.04.024>
- Lee, J. E., Cho, K. H., Song, S. K., Kim, H. J., Lee, H. S., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2014). Exploratory analysis of neuropsychological and neuroanatomical correlates of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(1), 7-16. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305062>
- Lee, J. E., Park, B., Song, S. K., Sohn, Y. H., Park, H. J., & Lee, P. H. (2010). A comparison of gray and white matter density in patients with Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies using voxel-based morphometry. *Mov Disord*, 25(1), 28-34. <https://doi.org/10.1002/mds.22858>
- Leh, S. E., Petrides, M., & Strafella, A. P. (2010). The neural circuitry of executive functions in healthy subjects and Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 70-85. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.88>
- Lerch, J. P., Worsley, K., Shaw, W. P., Greenstein, D. K., Lenroot, R. K., Giedd, J., & Evans, A. C. (2006). Mapping anatomical correlations across cerebral cortex (MACACC) using cortical thickness from MRI. *Neuroimage*, 31(3), 993-1003. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.042>
- Li, G., Chen, Z., Zhou, L., Zhao, A., Niu, M., Li, Y., Luo, N., Kang, W., & Liu, J. (2021). Altered structure and functional connectivity of the central autonomic network in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *J Sleep Res*, 30(3), e13136. <https://doi.org/10.1111/jsr.13136>

- Li, J. Y., Englund, E., Holton, J. L., Soulet, D., Hagell, P., Lees, A. J., Lashley, T., Quinn, N. P., Rehncrona, S., Björklund, A., Widner, H., Revesz, T., Lindvall, O., & Brundin, P. (2008). Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med*, *14*(5), 501-503. <https://doi.org/10.1038/nm1746>
- Li, L., Ji, B., Zhao, T., Cui, X., Chen, J., & Wang, Z. (2022). The structural changes of gray matter in Parkinson disease patients with mild cognitive impairments. *PLoS One*, *17*(7), e0269787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269787>
- Li, X., Pu, F., Fan, Y., Niu, H., Li, S., & Li, D. (2013). Age-related changes in brain structural covariance networks. *Front Hum Neurosci*, *7*, 98. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00098>
- Li, X., Xing, Y., Schwarz, S. T., & Auer, D. P. (2017). Limbic grey matter changes in early Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*, *38*(7), 3566-3578. <https://doi.org/10.1002/hbm.23610>
- Li, Y., Kang, W., Yang, Q., Zhang, L., Zhang, L., Dong, F., Chen, S., & Liu, J. (2017). Predictive markers for early conversion of iRBD to neurodegenerative synucleinopathy diseases. *Neurology*, *88*(16), 1493-1500. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003838>
- Lim, J. S., Shin, S. A., Lee, J. Y., Nam, H., Lee, J. Y., & Kim, Y. K. (2016). Neural substrates of rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *23*, 31-36. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.11.027>
- Lim, S. M., Katsifis, A., Villemagne, V. L., Best, R., Jones, G., Saling, M., Bradshaw, J., Merory, J., Woodward, M., Hopwood, M., & Rowe, C. C. (2009). The 18F-FDG PET cingulate island sign and comparison to 123I-beta-CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies. *J Nucl Med*, *50*(10), 1638-1645. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.065870>
- 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. *Mov Disord*, *27*(3), 349-356. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>
- Liu, A. K., Chang, R. C., Pearce, R. K., & Gentleman, S. M. (2015). Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, *129*(4), 527-540. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1392-5>
- Liu, J., Shuai, G., Fang, W., Zhu, Y., Chen, H., Wang, Y., Li, Q., Han, Y., Zou, D., & Cheng, O. (2021). Altered regional homogeneity and connectivity in cerebellum and visual-motor relevant cortex in Parkinson's disease with rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med*, *82*, 125-133. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.03.041>
- Lobotesis, K., Fenwick, J. D., Phipps, A., Ryman, A., Swann, A., Ballard, C., McKeith, I. G., & O'Brien, J. T. (2001). Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology*, *56*(5), 643-649. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.5.643>
- Lømo, T. (2003). The discovery of long-term potentiation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *358*(1432), 617-620. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1226>

- Loria, F., Vargas, J. Y., Bousset, L., Syan, S., Salles, A., Melki, R., & Zurzolo, C. (2017). α -Synuclein transfer between neurons and astrocytes indicates that astrocytes play a role in degradation rather than in spreading. *Acta Neuropathol*, *134*(5), 789-808. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1746-2>
- Lu, J., Sherman, D., Devor, M., & Saper, C. B. (2006). A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature*, *441*(7093), 589-594. <https://doi.org/10.1038/nature04767>
- Luk, K. C., Kehm, V., Carroll, J., Zhang, B., O'Brien, P., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. (2012). Pathological α -synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science*, *338*(6109), 949-953. <https://doi.org/10.1126/science.1227157>
- Luk, K. C., Kehm, V. M., Zhang, B., O'Brien, P., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. (2012). Intracerebral inoculation of pathological α -synuclein initiates a rapidly progressive neurodegenerative α -synucleinopathy in mice. *J Exp Med*, *209*(5), 975-986. <https://doi.org/10.1084/jem.20112457>
- Luna, E., Decker, S. C., Riddle, D. M., Caputo, A., Zhang, B., Cole, T., Caswell, C., Xie, S. X., Lee, V. M. Y., & Luk, K. C. (2018). Differential α -synuclein expression contributes to selective vulnerability of hippocampal neuron subpopulations to fibril-induced toxicity. *Acta Neuropathol*, *135*(6), 855-875. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1829-8>
- Ma, Y., Tang, C., Spetsieris, P. G., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2007). Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: test-retest reproducibility. *J Cereb Blood Flow Metab*, *27*(3), 597-605. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600358>
- Mahlknecht, P., Iranzo, A., Högl, B., Frauscher, B., Müller, C., Santamaría, J., Tolosa, E., Serradell, M., Mitterling, T., Gschliesser, V., Goebel, G., Brugger, F., Scherfler, C., Poewe, W., & Seppi, K. (2015). Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD. *Neurology*, *84*(7), 654-658. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001265>
- Maiti, B., Koller, J. M., Snyder, A. Z., Tanenbaum, A. B., Norris, S. A., Campbell, M. C., & Perlmutter, J. S. (2020). Cognitive correlates of cerebellar resting-state functional connectivity in Parkinson disease. *Neurology*, *94*(4), e384-e396. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000008754>
- Mak, E., Su, L., Williams, G. B., & O'Brien, J. T. (2014). Neuroimaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther*, *6*(2), 18. <https://doi.org/10.1186/alzrt248>
- Mala, C., Havlík, F., Mana, J., Nepožitek, J., Dostálová, S., Růžička, E., Šonka, K., Keller, J., Jech, R., Dušek, P., Bezdicek, O., & Krupička, R. (2024). Cortical and subcortical morphometric changes and their relation to cognitive impairment in isolated REM sleep behavior disorder. *Neurol Sci*, *45*(2), 613-627. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-07040-z>
- Malone, I. B., Leung, K. K., Clegg, S., Barnes, J., Whitwell, J. L., Ashburner, J., Fox, N. C., & Ridgway, G. R. (2015). Accurate automatic estimation of total intracranial volume: a nuisance variable with less nuisance. *Neuroimage*, *104*, 366-372. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.034>
- Manni, R., Ratti, P. L., & Terzaghi, M. (2011). Secondary "incidental" REM sleep behavior disorder: do we ever think of it? *Sleep Med*, *12* Suppl 2, S50-53. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.10.011>

- Marek, S., & Dosenbach, N. U. F. (2018). The frontoparietal network: function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping. *Dialogues Clin Neurosci*, 20(2), 133-140. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.2/smarek>
- Markesbery, W. R., Jicha, G. A., Liu, H., & Schmitt, F. A. (2009). Lewy body pathology in normal elderly subjects. *J Neuropathol Exp Neurol*, 68(7), 816-822. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181ac10a7>
- Matar, E., Phillips, J. R., Martens, K. A. E., Halliday, G. M., & Lewis, S. J. G. (2019). Impaired Color Discrimination-A Specific Marker of Hallucinations in Lewy Body Disorders. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 32(5), 257-264. <https://doi.org/10.1177/0891988719845501>
- Mattioli, P., Pardini, M., Famà, F., Girtler, N., Brugnolo, A., Orso, B., Meli, R., Filippi, L., Grisanti, S., Massa, F., Bauckneht, M., Miceli, A., Terzaghi, M., Morbelli, S., Nobili, F., & Arnaldi, D. (2021). Cuneus/precuneus as a central hub for brain functional connectivity of mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 48(9), 2834-2845. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05205-6>
- McKeith, I., O'Brien, J., Walker, Z., Tatsch, K., Booij, J., Darcourt, J., Padovani, A., Giubbini, R., Bonuccelli, U., Volterrani, D., Holmes, C., Kemp, P., Tabet, N., Meyer, I., & Reiningner, C. (2007). Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol*, 6(4), 305-313. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(07\)70057-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(07)70057-1)
- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A.,...Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89(1), 88-100. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004058>
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., Cummings, J., Duda, J. E., Lippa, C., Perry, E. K., Aarsland, D., Arai, H., Ballard, C. G., Boeve, B., Burn, D. J., Costa, D., Del Ser, T., Dubois, B., Galasko, D.,...Yamada, M. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65(12), 1863-1872. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1>
- McKenna, D., & Peever, J. (2019). REM Sleep Behavior Disorder: The Link Between Synucleinopathies and REM Sleep Circuits. In C. H. Schenck, B. Högl, & A. Videnovic (Eds.), *Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder*. Springer International Publishing.
- American Academy of Sleep Medicine, A. A. o. S. (2023). *International Classification of Sleep Disorders—Third Edition, Text Revision (ICSD-3-TR)*.
- Meguro, K., Constans, J. M., Shimada, M., Yamaguchi, S., Ishizaki, J., Ishii, H., Yamadori, A., & Sekita, Y. (2003). Corpus callosum atrophy, white matter lesions, and frontal executive dysfunction in normal aging and Alzheimer's disease. A community-based study: the Tajiri Project. *Int Psychogeriatr*, 15(1), 9-25. <https://doi.org/10.1017/s104161020300872x>

- Meles, S. K., Renken, R. J., Janzen, A., Vadasz, D., Pagani, M., Arnaldi, D., Morbelli, S., Nobili, F., Mayer, G., Leenders, K. L., & Oertel, W. H. (2018). The Metabolic Pattern of Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder Reflects Early-Stage Parkinson Disease. *J Nucl Med*, *59*(9), 1437-1444. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.202242>
- Melzer, T. R., Watts, R., MacAskill, M. R., Pitcher, T. L., Livingston, L., Keenan, R. J., Dalrymple-Alford, J. C., & Anderson, T. J. (2012). Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *83*(2), 188-194. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300828>
- Mesulam, M. M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol*, *28*(5), 597-613. <https://doi.org/10.1002/ana.410280502>
- Mesulam, M. M., & Geula, C. (1988). Nucleus basalis (Ch4) and cortical cholinergic innervation in the human brain: observations based on the distribution of acetylcholinesterase and choline acetyltransferase. *J Comp Neurol*, *275*(2), 216-240. <https://doi.org/10.1002/cne.902750205>
- Mesulam, M. M., Mufson, E. J., Levey, A. I., & Wainer, B. H. (1983). Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, *214*(2), 170-197. <https://doi.org/10.1002/cne.902140206>
- Mesulam, M. M., Mufson, E. J., Wainer, B. H., & Levey, A. I. (1983). 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)
- Miglis, M. G., Adler, C. H., Antelmi, E., Arnaldi, D., Baldelli, L., Boeve, B. F., Cesari, M., Dall'Antonia, I., Diederich, N. J., Doppler, K., Dušek, P., Ferri, R., Gagnon, J. F., Gan-Or, Z., Hermann, W., Högl, B., Hu, M. T., Iranzo, A., Janzen, A.,...Oertel, W. H. (2021). Biomarkers of conversion to α -synucleinopathy in isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. *Lancet Neurol*, *20*(8), 671-684. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00176-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00176-9)
- Mihaescu, A. S., Masellis, M., Graff-Guerrero, A., Kim, J., Criaud, M., Cho, S. S., Ghadery, C., Valli, M., & Strafella, A. P. (2019). Brain degeneration in Parkinson's disease patients with cognitive decline: a coordinate-based meta-analysis. *Brain Imaging Behav*, *13*(4), 1021-1034. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9922-0>
- Montembeault, M., Joubert, S., Doyon, J., Carrier, J., Gagnon, J. F., Monchi, O., Lungu, O., Belleville, S., & Brambati, S. M. (2012). The impact of aging on gray matter structural covariance networks. *Neuroimage*, *63*(2), 754-759. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.052>
- Montembeault, M., Rouleau, I., Provost, J. S., & Brambati, S. M. (2016). Altered Gray Matter Structural Covariance Networks in Early Stages of Alzheimer's Disease. *Cereb Cortex*, *26*(6), 2650-2662. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv105>
- Montplaisir, J., Gagnon, J. F., Fantini, M. L., Postuma, R. B., Dauvilliers, Y., Desautels, A., Rompré, S., & Paquet, J. (2010). Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, *25*(13), 2044-2051. <https://doi.org/10.1002/mds.23257>

- Morales, F. R., Sampogna, S., Rampon, C., Luppi, P. H., & Chase, M. H. (2006). Brainstem glycinergic neurons and their activation during active (rapid eye movement) sleep in the cat. *Neuroscience*, *142*(1), 37-47. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.05.066>
- Morales, F. R., Schadt, J., & Chase, M. H. (1981). Intracellular recording from spinal cord motoneurons in the chronic cat. *Physiol Behav*, *27*(2), 355-362. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(81\)90280-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(81)90280-8)
- Moro, E., Bellot, E., Meoni, S., Pelissier, P., Hera, R., Dojat, M., & Coizet, V. (2020). Visual Dysfunction of the Superior Colliculus in De Novo Parkinsonian Patients. *Ann Neurol*, *87*(4), 533-546. <https://doi.org/10.1002/ana.25696>
- Nakamura, Y., Goldberg, L. J., Chandler, S. H., & Chase, M. H. (1978). Intracellular analysis of trigeminal motoneuron activity during sleep in the cat. *Science*, *199*(4325), 204-207. <https://doi.org/10.1126/science.202025>
- Nedelska, Z., Ferman, T. J., Boeve, B. F., Przybelski, S. A., Lesnick, T. G., Murray, M. E., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Vemuri, P., Smith, G. E., Geda, Y. E., Graff-Radford, J., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Jack, C. R., Jr., & Kantarci, K. (2015). Pattern of brain atrophy rates in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging*, *36*(1), 452-461. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.005>
- Nicastro, N., Mak, E., Surendranathan, A., Rittman, T., Rowe, J. B., & O'Brien, J. T. (2021). Altered structural connectivity networks in dementia with lewy bodies. *Brain Imaging Behav*, *15*(5), 2445-2453. <https://doi.org/10.1007/s11682-020-00444-x>
- Olson, E. J., Boeve, B. F., & Silber, M. H. (2000). Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*, *123* (Pt 2), 331-339. <https://doi.org/10.1093/brain/123.2.331>
- Pan, P. L., Shi, H. C., Zhong, J. G., Xiao, P. R., Shen, Y., Wu, L. J., Song, Y. Y., He, G. X., & Li, H. L. (2013). Gray matter atrophy in Parkinson's disease with dementia: evidence from meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Neurol Sci*, *34*(5), 613-619. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1250-3>
- Park, K. M., Lee, H. J., Lee, B. I., & Kim, S. E. (2019). Alterations of the brain network in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: structural connectivity analysis. *Sleep Breath*, *23*(2), 587-593. <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1737-0>
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *14*(2), 223-236;. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>
- Peever, J., & Fuller, P. M. (2016). Neuroscience: A Distributed Neural Network Controls REM Sleep. *Curr Biol*, *26*(1), R34-35. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.11.011>
- Peever, J., Luppi, P. H., & Montplaisir, J. (2014). Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends Neurosci*, *37*(5), 279-288. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.02.009>

- Peigneux, P., Urbain, C., & Schmitz, R. (2012). Sleep and the Brain. In C. M. Morin & C. A. Espie (Eds.), *The Oxford Handbook of Sleep and Sleep Disorders* (pp. 0). Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780195376203.013.0002>
- Peng, C., Gathagan, R. J., & Lee, V. M. (2018). Distinct α -Synuclein strains and implications for heterogeneity among α -Synucleinopathies. *Neurobiol Dis*, 109(Pt B), 209-218.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.07.018>
- Peng, C., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. (2020). Protein transmission in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*, 16(4), 199-212. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0333-7>
- Pereira, J. B., Weintraub, D., Chahine, L., Aarsland, D., Hansson, O., & Westman, E. (2019). Cortical thinning in patients with REM sleep behavior disorder is associated with clinical progression. *NPJ Parkinsons Dis*, 5, 7. <https://doi.org/10.1038/s41531-019-0079-3>
- Pérez-Carbonell, L., & Iranzo, A. (2019). Clinical Aspects of Idiopathic RBD. In C. H. Schenck, B. Högl, & A. Videnovic (Eds.), *Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder* (pp. 33-52). Springer International Publishing.
- Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol*, 62(7), 1160-1163; discussion 1167. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.7.1160>
- Postuma, R. B. (2019). Biomarkers of Neurodegenerative Disease in Idiopathic RBD. In C. H. Schenck, B. Högl, & A. Videnovic (Eds.), *Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder* (pp. 527-540). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90152-7_36
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., 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. (2016). Abolishing the 1-year rule: How much evidence will be enough? *Mov Disord*, 31(11), 1623-1627. <https://doi.org/10.1002/mds.26796>
- 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. *Mov Disord*, 30(12), 1591-1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Pelletier, A., & Montplaisir, J. (2013). Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*, 28(5), 597-604.
<https://doi.org/10.1002/mds.25445>
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Desjardins, C., & Montplaisir, J. Y. (2011). Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, 69(5), 811-818. <https://doi.org/10.1002/ana.22282>
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Fantini, M. L., Massicotte-Marquez, J., & Montplaisir, J. (2009). Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 72(15), 1296-1300. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e>

- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., & Montplaisir, J. Y. (2009). Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain*, *132*(Pt 12), 3298-3307. <https://doi.org/10.1093/brain/awp244>
- Postuma, R. B., Iranzo, A., Hogl, B., Arnulf, I., Ferini-Strambi, L., Manni, R., Miyamoto, T., Oertel, W., Dauvilliers, Y., Ju, Y. E., Puligheddu, M., Sonka, K., Pelletier, A., Santamaria, J., Frauscher, B., Leu-Semenescu, S., Zucconi, M., Terzaghi, M., Miyamoto, M.,...Montplaisir, J. Y. (2015). Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Ann Neurol*, *77*(5), 830-839. <https://doi.org/10.1002/ana.24385>
- Postuma, R. B., Iranzo, A., Hu, M., Högl, B., Boeve, B. F., Manni, R., Oertel, W. H., Arnulf, I., Ferini-Strambi, L., Puligheddu, M., Antelmi, E., Cochen De Cock, V., Arnaldi, D., Mollenhauer, B., Videnovic, A., Sonka, K., Jung, K. Y., Kunz, D., Dauvilliers, Y.,...Pelletier, A. (2019). Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*, *142*(3), 744-759. <https://doi.org/10.1093/brain/awz030>
- Postuma, R. B., Lang, A. E., Gagnon, J. F., Pelletier, A., & Montplaisir, J. Y. (2012). How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain*, *135*(Pt 6), 1860-1870. <https://doi.org/10.1093/brain/aws093>
- Postuma, R. B., Lang, A. E., Massicotte-Marquez, J., & Montplaisir, J. (2006). Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *66*(6), 845-851. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000203648.80727.5b>
- Rahayel, S., Gaubert, M., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Carrier, J., Monchi, O., Rémillard-Pelchat, D., Bourgouin, P. A., Panisset, M., Chouinard, S., Joubert, S., & Gagnon, J. F. (2019). Brain atrophy in Parkinson's disease with polysomnography-confirmed REM sleep behavior disorder. *Sleep*, *42*(6). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz062>
- Rahayel, S., Montplaisir, J., Monchi, O., Bedetti, C., Postuma, R. B., Brambati, S., Carrier, J., Joubert, S., Latreille, V., Jubault, T., & Gagnon, J. F. (2015). Patterns of cortical thinning in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord*, *30*(5), 680-687. <https://doi.org/10.1002/mds.25820>
- Rahayel, S., Postuma, R., Montplaisir, J., Génier Marchand, D., Escudier, F., Gaubert, M., Bourgouin, P. A., Carrier, J., Monchi, O., Joubert, S., Blanc, F., & Gagnon, J. F. (2018). Cortical and subcortical gray matter bases of cognitive deficits in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *90*(20), e1759-e1770. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005523>
- Rahayel, S., Postuma, R. B., Baril, A. A., Misic, B., Pelletier, A., Soucy, J. P., Montplaisir, J., Dagher, A., & Gagnon, J. F. (2024). (99m)Tc-HMPAO SPECT Perfusion Signatures Associated With Clinical Progression in Patients With Isolated REM Sleep Behavior Disorder. *Neurology*, *102*(4), e208015. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000208015>
- Rahayel, S., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Bedetti, C., Brambati, S., Carrier, J., Monchi, O., Bourgouin, P. A., Gaubert, M., & Gagnon, J. F. (2018). Abnormal Gray Matter Shape, Thickness, and Volume in the Motor Cortico-Subcortical Loop in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Association with Clinical and Motor Features. *Cereb Cortex*, *28*(2), 658-671. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx137>

- Rahayel, S., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Mišić, B., Tremblay, C., Vo, A., Lewis, S., Matar, E., Ehgoetz Martens, K., Blanc, F., Yao, C., Carrier, J., Monchi, O., Gaubert, M., Dagher, A., & Gagnon, J. F. (2021). A Prodromal Brain-Clinical Pattern of Cognition in Synucleinopathies. *Ann Neurol*, *89*(2), 341-357. <https://doi.org/10.1002/ana.25962>
- Rahayel, S., Tremblay, C., Vo, A., Misić, B., Lehericy, S., Arnulf, I., Vidailhet, M., Corvol, J. C., Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Lewis, S., Matar, E., Ehgoetz Martens, K., Borghammer, P., Knudsen, K., Hansen, A. K., Monchi, O., Gan-Or, Z., & Dagher, A. (2023). Mitochondrial function-associated genes underlie cortical atrophy in prodromal synucleinopathies. *Brain*, *146*(8), 3301-3318. <https://doi.org/10.1093/brain/awad044>
- Rahayel, S., Tremblay, C., Vo, A., Zheng, Y. Q., Lehericy, S., Arnulf, I., Vidailhet, M., Corvol, J. C., Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Lewis, S., Matar, E., Ehgoetz Martens, K., Borghammer, P., Knudsen, K., Hansen, A., Monchi, O., Misić, B., & Dagher, A. (2022). Brain atrophy in prodromal synucleinopathy is shaped by structural connectivity and gene expression. *Brain*, *145*(9), 3162-3178. <https://doi.org/10.1093/brain/awac187>
- Raichle, M. E. (2015). The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci*, *38*, 433-447. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *98*(2), 676-682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Raut, R. V., Snyder, A. Z., & Raichle, M. E. (2020). Hierarchical dynamics as a macroscopic organizing principle of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *117*(34), 20890-20897. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003383117>
- 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>
- Reid, A. T., Hoffstaedter, F., Gong, G., Laird, A. R., Fox, P., Evans, A. C., Amunts, K., & Eickhoff, S. B. (2017). A seed-based cross-modal comparison of brain connectivity measures. *Brain Struct Funct*, *222*(3), 1131-1151. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1264-3>
- Rémillard-Pelchat, D., Rahayel, S., Gaubert, M., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Pelletier, A., Monchi, O., Brambati, S. M., Carrier, J., & Gagnon, J. F. (2022). Comprehensive Analysis of Brain Volume in REM Sleep Behavior Disorder with Mild Cognitive Impairment. *J Parkinsons Dis*, *12*(1), 229-241. <https://doi.org/10.3233/jpd-212691>
- Reuter, M., Schmansky, N. J., Rosas, H. D., & Fischl, B. (2012). Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage*, *61*(4), 1402-1418. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.084>
- Rietdijk, C. D., Perez-Pardo, P., Garssen, J., van Wezel, R. J., & Kraneveld, A. D. (2017). Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol*, *8*, 37. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00037>

- Rodrigues Brazète, J., Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Bertrand, J. A., Petit, D., & Montplaisir, J. (2016). Electroencephalogram slowing predicts neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurobiol Aging*, *37*, 74-81. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.007>
- Rolinski, M., Griffanti, L., Piccini, P., Roussakis, A. A., Szewczyk-Krolikowski, K., Menke, R. A., Quinnell, T., Zaiwalla, Z., Klein, J. C., Mackay, C. E., & Hu, M. T. (2016). Basal ganglia dysfunction in idiopathic REM sleep behaviour disorder parallels that in early Parkinson's disease. *Brain*, *139*(Pt 8), 2224-2234. <https://doi.org/10.1093/brain/aww124>
- Roquet, D., Noblet, V., Anthony, P., Philippi, N., Demuynck, C., Cretin, B., Martin-Hunyadi, C., Loureiro de Sousa, P., & Blanc, F. (2017). Insular atrophy at the prodromal stage of dementia with Lewy bodies: a VBM DARTEL study. *Sci Rep*, *7*(1), 9437. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08667-7>
- Rupprecht, S., Walther, B., Gudziol, H., Steenbeck, J., Freesmeyer, M., Witte, O. W., Günther, A., & Schwab, M. (2013). Clinical markers of early nigrostriatal neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med*, *14*(11), 1064-1070. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.06.008>
- Rusz, J., Hlavnička, J., Tykalová, T., Bušková, J., Ulmanová, O., Růžička, E., & Šonka, K. (2016). Quantitative assessment of motor speech abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Sleep Med*, *19*, 141-147. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.07.030>
- Salsone, M., Cerasa, A., Arabia, G., Morelli, M., Gambardella, A., Mumoli, L., Nisticò, R., Vescio, B., & Quattrone, A. (2014). Reduced thalamic volume in Parkinson disease with REM sleep behavior disorder: volumetric study. *Parkinsonism Relat Disord*, *20*(9), 1004-1008. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.06.012>
- Sasai-Sakuma, T., Nishio, Y., Yokoi, K., Mori, E., & Inoue, Y. (2017). Pareidolias in REM Sleep Behavior Disorder: A Possible Predictive Marker of Lewy Body Diseases? *Sleep*, *40*(2). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw045>
- Sasai, T., Matsuura, M., & Inoue, Y. (2013). Electroencephalographic findings related with mild cognitive impairment in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep*, *36*(12), 1893-1899. <https://doi.org/10.5665/sleep.3224>
- Schenck, C. H. (2023). Update on Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder (RBD): Focus on Its Strong Association with α -Synucleinopathies. *Clinical and Translational Neuroscience*, *7*(3), 19. <https://www.mdpi.com/2514-183X/7/3/19>
- Schenck, C. H., Boeve, B. F., & Mahowald, M. W. (2013). Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med*, *14*(8), 744-748. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.009>
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G., & Mahowald, M. W. (1986). Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*, *9*(2), 293-308.

- Schenck, C. H., Montplaisir, J. Y., Frauscher, B., Hogl, B., Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Sonka, K., Jennum, P., Partinen, M., Arnulf, I., Cochen de Cock, V., Dauvilliers, Y., Luppi, P. H., Heidebreder, A., Mayer, G., Sixel-Döring, F., Trenkwalder, C., Unger, M., Young, P.,...Oertel, W. (2013). Rapid eye movement sleep behavior disorder: devising controlled active treatment studies for symptomatic and neuroprotective therapy--a consensus statement from the International Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Study Group. *Sleep Med*, 14(8), 795-806. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.02.016>
- Scherfler, C., Frauscher, B., Schocke, M., Iranzo, A., Gschliesser, V., Seppi, K., Santamaria, J., Tolosa, E., Högl, B., & Poewe, W. (2011). White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Ann Neurol*, 69(2), 400-407. <https://doi.org/10.1002/ana.22245>
- Schmahmann, J. D., & Pandya, D. N. (2007). The complex history of the fronto-occipital fasciculus. *J Hist Neurosci*, 16(4), 362-377. <https://doi.org/10.1080/09647040600620468>
- Seeley, W. W., Crawford, R. K., Zhou, J., Miller, B. L., & Greicius, M. D. (2009). Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*, 62(1), 42-52. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.03.024>
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., & Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*, 27(9), 2349-2356. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5587-06.2007>
- Sen, S., Kawaguchi, A., Truong, Y., Lewis, M. M., & Huang, X. (2010). Dynamic changes in cerebello-thalamo-cortical motor circuitry during progression of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 166(2), 712-719. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.12.036>
- Shatz, C. J. (1992). The developing brain. *Sci Am*, 267(3), 60-67. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0992-60>
- Shaw, D. J., Mareček, R., Grosbras, M. H., Leonard, G., Pike, G. B., & Paus, T. (2016). Co-ordinated structural and functional covariance in the adolescent brain underlies face processing performance. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 11(4), 556-568. <https://doi.org/10.1093/scan/nsv138>
- Shin, J. H., Kim, H., Kim, Y. K., Yoon, E. J., Nam, H., Jeon, B., & Lee, J. Y. (2023). Longitudinal evolution of cortical thickness signature reflecting Lewy body dementia in isolated REM sleep behavior disorder: a prospective cohort study. *Transl Neurodegener*, 12(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00356-y>
- Siderowf, A., Concha-Marambio, L., Lafontant, D. E., Farris, C. M., Ma, Y., Urenia, P. A., Nguyen, H., Alcalay, R. N., Chahine, L. M., Foroud, T., Galasko, D., Kiebertz, K., Merchant, K., Mollenhauer, B., Poston, K. L., Seibyl, J., Simuni, T., Tanner, C. M., Weintraub, D.,...Soto, C. (2023). Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using α -synuclein seed amplification: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*, 22(5), 407-417. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(23\)00109-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(23)00109-6)
- Siegel, J. M. (2009). Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. *Nat Rev Neurosci*, 10(10), 747-753. <https://doi.org/10.1038/nrn2697>

- Simuni, T., Chahine, L. M., Poston, K., Brumm, M., Buracchio, T., Campbell, M., Chowdhury, S., Coffey, C., Concha-Marambio, L., Dam, T., DiBiaso, P., Foroud, T., Frasier, M., Gochanour, C., Jennings, D., Kieburz, K., Kopil, C. M., Merchant, K., Mollenhauer, B.,...Marek, K. (2024). A biological definition of neuronal α -synuclein disease: towards an integrated staging system for research. *Lancet Neurol*, 23(2), 178-190. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(23\)00405-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(23)00405-2)
- Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage*, 44(1), 83-98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.061>
- Spreng, R. N., DuPre, E., Ji, J. L., Yang, G., Diehl, C., Murray, J. D., Pearlson, G. D., & Anticevic, A. (2019). Structural covariance reveals alterations in control and salience network integrity in chronic schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 29(12), 5269-5284.
- Spreng, R. N., & Turner, G. R. (2013). Structural covariance of the default network in healthy and pathological aging. *J Neurosci*, 33(38), 15226-15234. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2261-13.2013>
- Sprenger, F. S., Stefanova, N., Gelpi, E., Seppi, K., Navarro-Otano, J., Offner, F., Vilas, D., Valldeoriola, F., Pont-Sunyer, C., Aldecoa, I., Gaig, C., Gines, A., Cuatrecasas, M., Högl, B., Frauscher, B., Iranzo, A., Wenning, G. K., Vogel, W., Tolosa, E., & Poewe, W. (2015). Enteric nervous system α -synuclein immunoreactivity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 85(20), 1761-1768. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002126>
- Stefani, A., Frauscher, B., & Högl, B. (2019). Diagnosis of REM Sleep Behavior Disorder. In C. H. Schenck, B. Högl, & A. Videnovic (Eds.), *Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder* (pp. 245-254). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90152-7_18
- Stiasny-Kolster, K., Doerr, Y., Möller, J. C., Höffken, H., Behr, T. M., Oertel, W. H., & Mayer, G. (2005). Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*, 128(Pt 1), 126-137. <https://doi.org/10.1093/brain/awh322>
- Stöhr, J., Watts, J. C., Mensinger, Z. L., Oehler, A., Grillo, S. K., DeArmond, S. J., Prusiner, S. B., & Giles, K. (2012). Purified and synthetic Alzheimer's amyloid beta ($A\beta$) prions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(27), 11025-11030. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206555109>
- Surmeier, D. J., Obeso, J. A., & Halliday, G. M. (2017). Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*, 18(2), 101-113. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.178>
- Tan, C., Nawaz, H., Lageman, S. K., Cloud, L. J., Amara, A. W., Newman, B. T., Druzgal, T. J., Berman, B. D., Mukhopadhyay, N., & Barrett, M. J. (2023). Cholinergic Nucleus 4 Degeneration and Cognitive Impairment in Isolated Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Mov Disord*, 38(3), 474-479. <https://doi.org/10.1002/mds.29306>
- Tang, S., Wang, Y., Liu, Y., Chau, S. W., Chan, J. W., Chu, W. C., Abrigo, J. M., Mok, V. C., & Wing, Y. K. (2022). Large-scale network dysfunction in α -Synucleinopathy: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *EBioMedicine*, 77, 103915. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103915>

- Teman, P. T., Tippmann-Peikert, M., Silber, M. H., Slocumb, N. L., & Auger, R. R. (2009). Idiopathic rapid-eye-movement sleep disorder: associations with antidepressants, psychiatric diagnoses, and other factors, in relation to age of onset. *Sleep Med*, *10*(1), 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.11.019>
- Terzaghi, M., Toscano, G., Casoni, F., Picascia, M., Arnaldi, D., Rustioni, V., Versino, M., Sinforiani, E., & Manni, R. (2019). Assessment of cognitive profile as a prodromal marker of the evolution of rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep*, *42*(8). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz103>
- Terzaghi, M., Zucchella, C., Rustioni, V., Sinforiani, E., & Manni, R. (2013). Cognitive performances and mild cognitive impairment in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: results of a longitudinal follow-up study. *Sleep*, *36*(10), 1527-1532. <https://doi.org/10.5665/sleep.3050>
- Tessitore, A., Cirillo, M., & De Micco, R. (2019). Functional Connectivity Signatures of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, *9*(4), 637-652. <https://doi.org/10.3233/jpd-191592>
- Toledo, J. B., Abdelnour, C., Weil, R. S., Ferreira, D., Rodriguez-Porcel, F., Pilotto, A., Wyman-Chick, K. A., Grothe, M. J., Kane, J. P. M., Taylor, A., Rongve, A., Scholz, S., Leverenz, J. B., Boeve, B. F., Aarsland, D., McKeith, I. G., Lewis, S., Leroi, I., & Taylor, J. P. (2023). Dementia with Lewy bodies: Impact of co-pathologies and implications for clinical trial design. *Alzheimers Dement*, *19*(1), 318-332. <https://doi.org/10.1002/alz.12814>
- Toledo, J. B., Gopal, P., Raible, K., Irwin, D. J., Brettschneider, J., Sedor, S., Waits, K., Boluda, S., Grossman, M., Van Deerlin, V. M., Lee, E. B., Arnold, S. E., Duda, J. E., Hurtig, H., Lee, V. M., Adler, C. H., Beach, T. G., & Trojanowski, J. Q. (2016). Pathological α -synuclein distribution in subjects with coincident Alzheimer's and Lewy body pathology. *Acta Neuropathol*, *131*(3), 393-409. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1526-9>
- Tomasch, J. (1954). Size, distribution, and number of fibres in the human corpus callosum. *Anat Rec*, *119*(1), 119-135. <https://doi.org/10.1002/ar.1091190109>
- Tomimoto, H., Lin, J. X., Matsuo, A., Ihara, M., Ohtani, R., Shibata, M., Miki, Y., & Shibasaki, H. (2004). Different mechanisms of corpus callosum atrophy in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol*, *251*(4), 398-406. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0330-6>
- Tysnes, O. B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, *124*(8), 901-905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
- Uchiyama, M., Isse, K., Tanaka, K., Yokota, N., Hamamoto, M., Aida, S., Ito, Y., Yoshimura, M., & Okawa, M. (1995). Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *45*(4), 709-712. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.4.709>
- Uddin, L. Q., Yeo, B. T. T., & Spreng, R. N. (2019). Towards a Universal Taxonomy of Macro-scale Functional Human Brain Networks. *Brain Topogr*, *32*(6), 926-942. <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00744-6>
- Vacca, M., Assogna, F., Pellicano, C., Chiaravalloti, A., Placidi, F., Izzi, F., Camedda, R., Schillaci, O., Spalletta, G., Lombardo, C., Mercuri, N. B., & Liguori, C. (2022). Neuropsychiatric,

- neuropsychological, and neuroimaging features in isolated REM sleep behavior disorder: The importance of MCI. *Sleep Med*, 100, 230-237. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.08.018>
- Valk, S. L., Xu, T., Margulies, D. S., Masouleh, S. K., Paquola, C., Goulas, A., Kochunov, P., Smallwood, J., Yeo, B. T. T., Bernhardt, B. C., & Eickhoff, S. B. (2020). Shaping brain structure: Genetic and phylogenetic axes of macroscale organization of cortical thickness. *Sci Adv*, 6(39). <https://doi.org/10.1126/sciadv.abb3417>
- van den Heuvel, M. P., & Sporns, O. (2013). Network hubs in the human brain. *Trends Cogn Sci*, 17(12), 683-696. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.012>
- Vendette, M., Gagnon, J. F., Soucy, J. P., Gosselin, N., Postuma, R. B., Tuineag, M., Godin, I., & Montplaisir, J. (2011). Brain perfusion and markers of neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 26(9), 1717-1724. <https://doi.org/10.1002/mds.23721>
- Vendette, M., Montplaisir, J., Gosselin, N., Soucy, J. P., Postuma, R. B., Dang-Vu, T. T., & Gagnon, J. F. (2012). Brain perfusion anomalies in rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment. *Mov Disord*, 27(10), 1255-1261. <https://doi.org/10.1002/mds.25034>
- Vilas, D., Iranzo, A., Tolosa, E., Aldecoa, I., Berenguer, J., Vilaseca, I., Martí, C., Serradell, M., Lomeña, F., Alós, L., Gaig, C., Santamaria, J., & Gelpi, E. (2016). Assessment of α -synuclein in submandibular glands of patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study. *Lancet Neurol*, 15(7), 708-718. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)00080-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)00080-6)
- Volpicelli-Daley, L. A., Luk, K. C., Patel, T. P., Tanik, S. A., Riddle, D. M., Stieber, A., Meaney, D. F., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. (2011). Exogenous α -synuclein fibrils induce Lewy body pathology leading to synaptic dysfunction and neuron death. *Neuron*, 72(1), 57-71. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.08.033>
- Wakasugi, N., Togo, H., Mukai, Y., Nishikawa, N., Sakamoto, T., Murata, M., Takahashi, Y., Matsuda, H., & Hanakawa, T. (2021). Prefrontal network dysfunctions in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*, 85, 72-77. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.03.005>
- Wang, F., Zhu, Z., Zhou, C., Zhu, Y., Zhu, Y., Liang, C., Chen, J., Liu, B., Ren, H., & Yang, X. (2024). MRI brain structural and functional networks changes in Parkinson disease with REM sleep behavior disorders [Original Research]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1364727>
- Watson, R., Colloby, S. J., Blamire, A. M., & O'Brien, J. T. (2016). Subcortical volume changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. A comparison with healthy aging. *Int Psychogeriatr*, 28(4), 529-536. <https://doi.org/10.1017/s1041610215001805>
- Watson, R., Colloby, S. J., Blamire, A. M., Wesnes, K. A., Wood, J., & O'Brien, J. T. (2017). Does attentional dysfunction and thalamic atrophy predict decline in dementia with Lewy bodies? *Parkinsonism Relat Disord*, 45, 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.10.006>
- Watson, R., O'Brien, J. T., Barber, R., & Blamire, A. M. (2012). Patterns of gray matter atrophy in dementia with Lewy bodies: a voxel-based morphometry study. *Int Psychogeriatr*, 24(4), 532-540. <https://doi.org/10.1017/s1041610211002171>

- Weintraub, D., Somogyi, M., & Meng, X. (2011). Rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: an ADAS-cog factor analysis. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 26(6), 443-449. <https://doi.org/10.1177/1533317511424892>
- Wetering, J. V., Geut, H., Bol, J. J., Galis, Y., Timmermans, E., Twisk, J. W. R., Hepp, D. H., Morella, M. L., Pihlstrom, L., Lemstra, A. W., Rozemuller, A. J. M., Jonkman, L. E., & van de Berg, W. D. J. (2024). Neuroinflammation is associated with Alzheimer's disease co-pathology in dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol Commun*, 12(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s40478-024-01786-z>
- Whitwell, J. L., Graff-Radford, J., Singh, T. D., Drubach, D. A., Senjem, M. L., Sychalla, A. J., Tosakulwong, N., Lowe, V. J., & Josephs, K. A. (2017). (18)F-FDG PET in Posterior Cortical Atrophy and Dementia with Lewy Bodies. *J Nucl Med*, 58(4), 632-638. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.179903>
- Whitwell, J. L., Weigand, S. D., Shiung, M. M., Boeve, B. F., Ferman, T. J., Smith, G. E., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Benarroch, E. E., Josephs, K. A., & Jack, C. R., Jr. (2007). Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. *Brain*, 130(Pt 3), 708-719. <https://doi.org/10.1093/brain/awl388>
- World Health Organisation, W. H. O. (2022). Vieillissement et santé. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130(Pt 7), 1787-1798. <https://doi.org/10.1093/brain/awm111>
- Wolters, A. F., van de Weijer, S. C. F., Leentjens, A. F. G., Duits, A. A., Jacobs, H. I. L., & Kuijf, M. L. (2019). Resting-state fMRI in Parkinson's disease patients with cognitive impairment: A meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*, 62, 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.12.016>
- Wong, Y. C., & Krainc, D. (2017). α -synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies. *Nat Med*, 23(2), 1-13. <https://doi.org/10.1038/nm.4269>
- Woolf, N. J. (1991). Cholinergic systems in mammalian brain and spinal cord. *Prog Neurobiol*, 37(6), 475-524. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(91\)90006-m](https://doi.org/10.1016/0301-0082(91)90006-m)
- Wu, T., & Hallett, M. (2013). The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain*, 136(Pt 3), 696-709. <https://doi.org/10.1093/brain/aws360>
- Xu, X., Han, Q., Lin, J., Wang, L., Wu, F., & Shang, H. (2020). Grey matter abnormalities in Parkinson's disease: a voxel-wise meta-analysis. *Eur J Neurol*, 27(4), 653-659. <https://doi.org/10.1111/ene.14132>
- Xu, Y., Yang, J., Hu, X., & Shang, H. (2016). Voxel-based meta-analysis of gray matter volume reductions associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol*, 263(6), 1178-1187. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8122-3>
- Yamada, G., Ueki, Y., Oishi, N., Oguri, T., Fukui, A., Nakayama, M., Sano, Y., Kandori, A., Kan, H., Arai, N., Sakurai, K., Wada, I., & Matsukawa, N. (2019). Nigrostriatal Dopaminergic Dysfunction and

- Altered Functional Connectivity in REM Sleep Behavior Disorder With Mild Motor Impairment. *Front Neurol*, 10, 802. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00802>
- Yamada, K., Holth, J. K., Liao, F., Stewart, F. R., Mahan, T. E., Jiang, H., Cirrito, J. R., Patel, T. K., Hochgräfe, K., Mandelkow, E. M., & Holtzman, D. M. (2014). Neuronal activity regulates extracellular tau in vivo. *J Exp Med*, 211(3), 387-393. <https://doi.org/10.1084/jem.20131685>
- Yamada, K., & Iwatsubo, T. (2018). Extracellular α -synuclein levels are regulated by neuronal activity. *Mol Neurodegener*, 13(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0241-0>
- Yang, A., & Li, G. (2023). Nucleus basalis of Meynert predicts cognitive changes in isolated REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 109, 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.06.013>
- Ye, G., Li, Y., Zhou, L., Zhang, Y., Zhu, L., Zhao, A., Kang, W., & Liu, J. (2020). Predictors of Conversion to α -Synucleinopathy Diseases in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *J Parkinsons Dis*, 10(4), 1443-1455. <https://doi.org/10.3233/jpd-202243>
- Yee, Y., Fernandes, D. J., French, L., Ellegood, J., Cahill, L. S., Vousden, D. A., Spencer Noakes, L., Scholz, J., van Eede, M. C., Nieman, B. J., Sled, J. G., & Lerch, J. P. (2018). Structural covariance of brain region volumes is associated with both structural connectivity and transcriptomic similarity. *Neuroimage*, 179, 357-372. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.028>
- Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, 106(3), 1125-1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
- Yoon, E. J., Lee, J. Y., Kim, H., Yoo, D., Shin, J. H., Nam, H., Jeon, B., & Kim, Y. K. (2022). Brain Metabolism Related to Mild Cognitive Impairment and Phenoconversion in Patients With Isolated REM Sleep Behavior Disorder. *Neurology*, 98(24), e2413-e2424. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000200326>
- Youn, S., Kim, T., Yoon, I. Y., Jeong, J., Kim, H. Y., Han, J. W., Kim, J. M., & Kim, K. W. (2016). Progression of cognitive impairments in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87(8), 890-896. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311437>
- 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>
- Zeighami, Y., Fereshtehnejad, S. M., Dadar, M., Collins, D. L., Postuma, R. B., Mišić, B., & Dagher, A. (2019). A clinical-anatomical signature of Parkinson's disease identified with partial least squares and magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 190, 69-78. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.050>
- Zhang, H. J., Wang, S. H., Bai, Y. Y., Zhang, J. W., & Chen, S. (2021). Abnormal Striatal-Cortical Networks Contribute to the Attention/Executive Function Deficits in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: A Resting State Functional MRI Study. *Front Aging Neurosci*, 13, 690854. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.690854>

- Zhang, P., Rong, S., He, C., Li, Y., Li, X., Chen, Z., Nie, K., Wang, L., Wang, L., & Zhang, Y. (2023). Cortical connectivity of cholinergic basal forebrain in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Quant Imaging Med Surg*, 13(4), 2167-2182. <https://doi.org/10.21037/qims-22-582>
- Zheng, D., Chen, C., Song, W., Yi, Z., Zhao, P., Zhong, J., Dai, Z., Shi, H., & Pan, P. (2019). Regional gray matter reductions associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Behav Brain Res*, 371, 111973. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111973>
- Zhong, J., Pan, P., Dai, Z., & Shi, H. (2014). Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in dementia with Lewy bodies. *Eur J Radiol*, 83(10), 1870-1874. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.06.014>
- Zhou, C., Gao, T., Guo, T., Wu, J., Guan, X., Zhou, W., Huang, P., Xuan, M., Gu, Q., Xu, X., Xia, S., Kong, D., Wu, J., & Zhang, M. (2020). Structural Covariance Network Disruption and Functional Compensation in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*, 12, 199. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00199>
- Zhu, Y., Yang, B., Zhou, C., Gao, C., Hu, Y., Yin, W. F., Yin, K., Zhu, Y., Jiang, G., Ren, H., Pang, A., & Yang, X. (2022). Cortical atrophy is associated with cognitive impairment in Parkinson's disease: a combined analysis of cortical thickness and functional connectivity. *Brain Imaging Behav*, 16(6), 2586-2600. <https://doi.org/10.1007/s11682-022-00714-w>
- Zielinski, B. A., Gennatas, E. D., Zhou, J., & Seeley, W. W. (2010). Network-level structural covariance in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(42), 18191-18196. <https://doi.org/10.1073/pnas.1003109107>