

*École doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé*

Laboratoire ICube - UMR 7357

# THÈSE

présentée par :

**Eléna CHABRAN**

soutenue le : **18 novembre 2019**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : **Neurosciences**

## **Étude des bases cérébrales de la maladie à corps de Lewy par IRM multimodale**

**THÈSE dirigée par :**

**M. BLANC Frédéric**

Professeur, Université de Strasbourg

**M. NOBLET Vincent**

Ingénieur de recherche CNRS, HDR,  
Université de Strasbourg

**RAPPORTEURS :**

**Mme PAQUET Claire**

Professeur, Université Paris-Diderot

**M. VERNY Marc**

Professeur, Sorbonne Université

**AUTRES MEMBRES DU JURY :**

**Mme CHETELAT Gaël**

Directrice de recherche INSERM, HDR  
Université de Caen Normandie

**Mme HARSAN Laura**

Maître de conférences, HDR  
Université de Strasbourg



# Table des matières

Liste des figures et tableaux.....	5
Liste des annexes .....	9
AVANT-PROPOS .....	10
PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION .....	12
<b>I. La maladie à corps de Lewy (MCL) .....</b>	<b>13</b>
1. Historique et présentation de la maladie .....	13
a. Contexte historique .....	13
b. Epidémiologie.....	14
c. Facteurs de risque environnementaux et génétiques .....	15
2. Physiopathologie de la maladie à corps de Lewy .....	16
a. La MCL, une synucléinopathie .....	16
b. Conséquences de l'accumulation d'alpha-synucléine .....	19
c. Neuroinflammation .....	24
d. Mode de transmission de la synucléinopathie .....	25
e. Pattern de propagation de la synucléinopathie .....	26
f. Autres aspects pathologiques.....	29
3. Aspects cliniques .....	33
a. Critères cliniques et marqueurs paracliniques pour le diagnostic.....	33
b. Marqueurs pathologiques dans le liquide céphalo-rachidien.....	38
c. Evolution clinique .....	40
d. Focus sur un symptôme-clé de la MCL : les fluctuations .....	43
<b>II. Imagerie cérébrale de la MCL .....</b>	<b>47</b>
1. Imagerie structurelle .....	47
a. Diminution de matière grise .....	47
b. Lésions vasculaires .....	51
c. Imagerie de diffusion .....	52
d. IRM cérébrale quantitative.....	54

2.	Imagerie fonctionnelle cérébrale .....	56
a.	Métabolisme et perfusion .....	56
b.	Connectivité fonctionnelle en IRMf de repos.....	58
c.	Connectivité fonctionnelle du point de vue de la théorie des graphes.....	61
d.	Electroencéphalographie (EEG).....	64
3.	Médecine nucléaire et imagerie moléculaire .....	65
a.	Système dopaminergique.....	66
b.	Système cholinergique .....	67
c.	Imagerie TEP des caractéristiques pathologiques de la MCL .....	71
d.	Spectroscopie par résonance magnétique.....	73
<b>III.</b>	<b>Problématique et objectifs.....</b>	<b>75</b>
SECONDE PARTIE : MÉTHODOLOGIE.....		77
<b>I.</b>	<b>Participants au protocole AlphaLewyMA .....</b>	<b>78</b>
1.	Modalités de recrutement.....	78
2.	Description du protocole .....	79
<b>II.</b>	<b>Méthodologie des analyses en IRM .....</b>	<b>81</b>
1.	IRM fonctionnelle (IRMf) .....	81
a.	Origine du signal .....	81
b.	Acquisition des images.....	83
c.	Prétraitement des images.....	85
d.	Analyses statistiques d'activation .....	87
e.	Analyses de connectivité fonctionnelle .....	90
2.	Morphométrie basée voxel.....	93
a.	Acquisition et prétraitement.....	93
b.	Analyses statistiques.....	94
3.	IRM quantitative multiparamétrique.....	95
a.	Acquisition des images.....	95
b.	Estimation des cartes paramétriques.....	96

c. Post-traitements .....	97
d. Analyses statistiques .....	98
 TROISIEME PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPERIMENTALES .....	 99
Introduction à l'étude 1 .....	100
Etude 1 - Perturbations de la connectivité fonctionnelle en condition de repos chez des patients MCL soumis à un paradigme visuo perceptif.....	100
Conclusion et introduction à l'étude 2 .....	118
Etude 2 - Modifications du volume de matière grise et de la connectivité fonctionnelle dans la MCL comparée à la MA et au vieillissement normal : lien avec les fluctuations .....	120
Conclusion et introduction à l'étude 3 .....	148
Etude 3 – Etude des modifications microstructurelles dans la MCL aux stades précoces par IRM quantitative multiparamétrique. ....	151
 QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION.....	 163
<b>I. Perturbations fonctionnelles des réseaux de connectivité intrinsèque à l'état de repos dans la MCL.....</b>	<b>164</b>
1. Perturbations de la connectivité intra-réseau .....	164
a. Réseau par défaut (DMN) .....	164
b. Réseau fronto-pariétal (FPN).....	167
c. Réseau de saillance (SN).....	169
d. Réseau attentionnel dorsal (DAN) .....	172
2. Perturbations de la connectivité inter-réseaux.....	172
3. Synthèse concernant la connectivité fonctionnelle .....	173
<b>II. Modifications macrostructurelles dans la MCL.....</b>	<b>176</b>
<b>III. Liens possibles entre les perturbations structurelles et fonctionnelles .....</b>	<b>179</b>
<b>IV. Corrélats cérébraux des fluctuations dans la MCL.....</b>	<b>181</b>
<b>V. Limites de ce travail de thèse.....</b>	<b>185</b>

CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	187
Bibliographie .....	189
Annexes.....	226

# Liste des figures et tableaux

## Introduction et méthodologie

Figure 1 - Microphotographies de corps de Lewy (grossissement x60). .....	17
Figure 2 - Illustration schématique de la structure en trois dimensions de l'alpha-synucléine et du processus de formation des corps de Lewy.....	18
Figure 3 – Principales voies de toxicité neuronale de l'alpha-synucléine.....	20
Tableau 1 - Synthèse des modifications de l'activité des neurotransmetteurs reportées dans la MCL en comparaison avec la MA et la MP.....	23
Figure 4 - Illustration schématique des propriétés de type prion observées chez les protéines agrégées telles que l'alpha-synucléine.....	26
Figure 5 - Représentation schématique des voies de propagation de la synucléinopathie dans la MP et la MCL. ....	28
Tableau 2 - Probabilité que les observations neuropathologiques soient associées à un syndrome typique de MCL, en prenant en compte la sévérité de la pathologie de type MA. 30	
Figure 6 - Fréquence de survenue d'une co-pathologie simple ou multiple chez 766 patients présentant différentes maladies neurodégénératives. ....	31
Figure 7 - Schéma des événements conduisant à la formation d'agrégats pathologiques d'alpha-synucléine et à leur propagation dans le système nerveux. ....	33
Figure 8 - Scintigraphie au DatSCAN dans la MA, la MCL et le vieillissement normal (T). ..	35
Tableau 3 - Critères révisés pour le diagnostic de la MCL, d'après McKeith et al. [2017]....	37
Figure 9 - Exemple de chronologie d'apparition des symptômes cliniques dans une cohorte de 90 patients MCL.....	42
Figure 10 - Comparaison de l'atrophie du lobe temporal médian chez un patient MA, un patient MCL et un sujet sain (T) sur une IRM pondérée en T1 présentée en coupe coronale.....	48
Figure 11 - Zones de perte significative de matière grise chez des patients MCL au stade prodromal comparés à des sujets sains âgés. ....	49
Figure 12 - Faisceaux de substance blanche présentant des perturbations de diffusion chez les patients MCL comparés aux sujets sains âgés. ....	54
Figure 13 - TEP au fluorodésoxyglucose chez un patient MA, un patient MCL et un sujet sain âgé (T). ....	57

Figure 14 - Illustration des différentes métriques utilisées en connectivité fonctionnelle dans le cadre de la théorie des graphes. ....	61
Figure 15 - Représentation schématique des différentes topologies de réseaux décrites dans le cadre de la théorie des graphes. ....	62
Figure 16 - Comparaison des mesures locales de réseau entre les groupes MCL, MA et témoin (sujets sains âgés). ....	63
Figure 17 - Représentation schématique des deux principales voies du système cholinergique dans le cerveau humain. ....	68
Figure 18 - Chronologie et contenu des visites réalisées par les participants dans le cadre du protocole AlphaLewyMA. ....	80
Figure 19 - Illustration schématique des principaux mécanismes neurophysiologiques à l'origine du signal BOLD. ....	82
Figure 20 - Fonction de réponse hémodynamique canonique en réponse à un stimulus bref. ....	83
Figure 21 - Exemples schématiques de paradigmes d'IRMf en blocs et événementiel. ....	85
Figure 22 - Principe de modélisation du signal BOLD théorique attendu dans un voxel unique en réponse à un paradigme en bloc. ....	88
Figure 23 - Principe du modèle linéaire généralisé (GLM) en IRMf. ....	89
Figure 24 - Principe des analyses de connectivité fonctionnelle par ensemencement (seed-based) à l'état de repos. ....	90
Figure 25 - Principe de l'analyse en composantes indépendantes (ICA). ....	91
Figure 26 - Exemples de données obtenues à l'issue d'une ICA spatiale de groupe. ....	92
Figure 27 - Schéma des différentes étapes de prétraitement des images effectuées dans le cadre des analyses en VBM de la thèse. ....	94
Figure 28 - Représentation schématique de l'ellipse du tenseur de diffusion en fonction de l'environnement microstructurel des molécules d'eau. ....	96

## Etude 1

Figure 1 - Visuo-perceptual paradigm adapted from the Visual Object and Space Perception (VOSP) fragmented letters test. ....	104
Figure 2 - Visuo-perceptual component obtained from the whole-cohort independent component analysis (ICA) and its mean blood oxygen level-dependent (BOLD) time course. ....	105

Figure 3 - Regions of interest used in the connectivity analyses.....	106
Table 1 - Demographics and main clinical features of the cohort.....	107
Figure 4 - Mean activation differences between the three conditions of the paradigm for each group of participants.....	108
Figure 5 - Functional connectivity between the visuoperceptual ROIs during resting-state condition, intact letters condition and fragmented letters condition.....	109
Table 2 - Functional connectivity between the visuoperceptual ROIs during the different conditions of the paradigm.....	109
Table 3 - Significant functional connectivity values between the FPN-related ROIs and the visual and DMN-related ROIs during the different conditions of the paradigm.....	110
Figure 6 - Temporal correlation between the mean signal time course in the posterior DMN-related ROI and the paradigm time course for whole groups and dementia subgroups.....	111
Supplementary Table 1 - MNI coordinates for the FPN-related regions of interest used in the connectivity analyses.....	117

## Etude 2

Figure 1. Regions of interest used in the functional connectivity analysis, superimposed on a three-dimensional brain template (superior view). .....	127
Table 1. Demographics and fluctuation scores of the cohorts .....	129
Figure 2. Patterns of significant voxel-wise gray matter loss in the three groups. ....	130
Table 2. Location and peak significance of clusters where gray matter volume was negatively correlated with fluctuation scores in the DLB group.....	131
Figure 3. Between-group differences in ROI-to-ROI functional connectivity. <b>Erreur ! Signet non défini.</b>	
Figure 4. Effect of fluctuation scores on functional connectivity in the DLB group. ....	135
Figure supplémentaire 1 - Régions cérébrales présentant une diminution du volume de matière grise chez les patients MCL comparés aux sujets sains âgés au seuil de $p < 0,0001$ non corrigé.....	147

## Etude 3

Tableau 1 - Caractéristiques démographiques et cognitives des participants à l'étude. ....	154
--	-----

Figure 1 - Régions cérébrales présentant une diminution de la FA chez les patients MCL comparés aux sujets témoins (T). .....	155
Figure 2 - Régions cérébrales présentant une augmentation de la DM chez les patients MCL comparés aux sujets témoins (T). .....	156
Figure 3 - Régions cérébrales présentant une augmentation de la DR chez les patients MCL comparés aux sujets témoins (T). .....	157
Figure 4 - Régions cérébrales présentant une augmentation de la DA chez les patients MCL comparés aux sujets témoins (T). .....	158
Figure 5 - Zones de chevauchement spatial des modifications des différents paramètres de DTI chez les patients MCL comparés aux sujets témoins (T). .....	159
Figure 6 - Régions cérébrales présentant une diminution du R2* chez les patients MCL comparés aux sujets témoins (T). .....	160

## Discussion

Figure 29 - Diminutions de connectivité fonctionnelle à l'intérieur du DMN chez les patients MCL et MA comparés aux sujets sains âgés.....	165
Figure 30 - Schéma récapitulatif des diminutions de connectivité fonctionnelle et modifications d'activité observées chez les patients MCL à l'intérieur du réseau par défaut (DMN) dans les études 1 et 2. ....	166
Figure 31 - Changements de connectivité fonctionnelle à l'intérieur du FPN chez les patients MCL et MA comparés aux sujets sains âgés.....	168
Figure 32 - Schéma récapitulatif des diminutions de connectivité fonctionnelle observées chez les patients MCL à l'intérieur du réseau fronto-pariétal (FPN) dans les études 1 et 2.....	169
Figure 33 - Changements de connectivité fonctionnelle à l'intérieur du SN chez les patients MCL comparés aux sujets sains âgés. ....	170
Figure 34 - Changements de connectivité fonctionnelle à l'intérieur du SN chez les patients MA comparés aux sujets sains âgés. ....	171
Figure 35 - Schéma des interactions fonctionnelles entre le réseau de saillance (SN), le réseau par défaut (DMN) et le réseau fronto-pariétal (FPN).....	175

# Liste des annexes

Annexe 1 : Liste des publications et communications.....	226
Annexe 2 : Questionnaire utilisé pour l'évaluation des fluctuations (Mayo Clinic Fluctuation Scale) .....	228
Annexe 3 : Communication affichée de Sourty et al. [2017] .....	230

## AVANT-PROPOS

Deuxième pathologie neurodégénérative cognitive la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer (MA) [McKeith et al., 2017], la maladie à corps de Lewy (MCL) demeure pourtant mal connue et constitue encore aujourd'hui un réel challenge, à la fois sur le plan clinique et en matière de santé publique.

A l'échelle des patients tout d'abord, le parcours menant au diagnostic est loin d'être linéaire, et présente de nombreux écueils. Selon un sondage conduit en 2010 par la Lewy Body Dementia Association (LBDA) sur une cohorte de 962 aidants aux Etats-Unis, environ 78% des patients MCL auraient d'abord reçu un diagnostic autre (MA ou autre démence : 53%, maladie de Parkinson [MP] ou autre trouble moteur : 39%, pathologie psychiatrique : 24%) avant que la maladie ne soit correctement identifiée. Par ailleurs, deux tiers des patients rapportent avoir consulté au moins trois médecins différents, avec un délai médian de 12 à 18 mois après la première consultation, avant d'obtenir le diagnostic de MCL [Galvin et al., 2010].

L'identification de la maladie se heurte en effet à de multiples obstacles. Le premier réside dans l'appréciation du tableau clinique : les praticiens sont confrontés à une symptomatologie complexe et fluctuante au cours du temps, aux difficultés des patients et de leurs aidants pour reporter certains symptômes-clés, ainsi qu'au caractère aspécifique d'une partie des signes cliniques. Une autre difficulté tient au chevauchement symptomatique et pathologique entre MCL, MA et MP, et à la co-occurrence fréquente de ces pathologies dans le contexte de la démence. Le diagnostic est également entravé par la faible sensibilité des critères cliniques [McKeith et al., 2017] et le manque d'examen biologiques ou d'imagerie facilement accessibles en routine.

Enfin, l'étude de la LBDA souligne le manque d'information et de sensibilisation de nombre de médecins non spécialistes, qui peuvent manquer de ressources non seulement pour diagnostiquer la maladie, mais également pour la prendre en charge de manière adaptée et pour orienter les patients vers des structures compétentes et des associations ou réseaux d'aidants. Environ 77% des patients interrogés par la LBDA rapportent ainsi avoir eu des difficultés à trouver un médecin informé sur la prise en charge de la MCL [Galvin et al., 2010].

Une bonne connaissance des spécificités de la MCL est pourtant cruciale pour conduire une prise en charge souvent délicate, où la frontière entre amélioration et aggravation des symptômes peut s'avérer ténue. Une partie des patients MCL présentent en particulier une hypersensibilité aux neuroleptiques (généralement prescrits pour le traitement des hallucinations et autres symptômes neuropsychiatriques), pouvant se traduire par des effets secondaires graves tels qu'une majoration du déclin cognitif, une aggravation des symptômes moteurs, une confusion importante et, dans les cas les plus sévères, un taux de mortalité augmenté

[Ballard et al., 1998]. A l'inverse, les médicaments prescrits pour traiter le syndrome parkinsonien sont quant à eux susceptibles d'exacerber certains symptômes neuropsychiatriques, tels que les hallucinations ou les idées délirantes.

Les répercussions de ces difficultés liées au diagnostic et à la prise en charge de la maladie dépassent toutefois largement le cadre clinique et scientifique. La MCL entraîne en effet une perte d'autonomie et une détérioration de la qualité de vie des patients, ainsi qu'une charge pour les aidants, qui sont plus importantes encore que celles observées dans le cas de la MA [McKeith et al., 2016; Boström et al., 2007a; Svendsboe et al., 2016]. En conséquence, le coût global des soins de santé pour un patient MCL est estimé au double de celui d'un patient MA [Boström et al., 2007b]. Cet impact économique, ainsi que son incidence élevée au sein de la population âgée, font donc de la MCL un réel problème de santé publique.

Malgré ces obstacles, les dernières décennies ont vu se réaliser des avancées significatives dans le champ de la MCL. Longtemps assimilée aux maladies de Parkinson et d'Alzheimer, la MCL est aujourd'hui reconnue comme une entité clinique à part entière et a récemment été intégrée aux classifications médicales officielles, telles que la Classification Internationale des Maladies (ICD-11) de l'Organisation Mondiale de la Santé, ou encore le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-5) de l'Association Américaine de Psychiatrie. Des réseaux de recherche ont pu être constitués à l'échelle internationale (International DLB Consortium, European DLB Consortium) et ont permis d'affiner les critères diagnostics de la maladie, de définir des biomarqueurs complémentaires pertinents, de publier des recommandations concernant la prise en charge clinique, et enfin de permettre la mise en œuvre d'études de recherche et d'essais thérapeutiques sur des cohortes multicentriques. En parallèle, des associations d'aidants ont vu le jour dans différents pays, à l'image de l'Association des Aidants et Malades à Corps de Lewy (A2MCL), fondée en France en janvier 2019 avec l'appui des associations France Alzheimer et France Parkinson.

Dans le sillage de ces initiatives, un travail considérable reste nécessaire pour mieux caractériser la MCL à l'échelle clinique et pathologique, permettre un diagnostic plus efficace et plus précoce, proposer une prise en charge plus spécifique et, idéalement, ouvrir la voie à des traitements curatifs. Les techniques d'imagerie non invasives et multiparamétriques telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) constituent dans cette perspective une approche particulièrement prometteuse pour mieux comprendre les mécanismes cérébraux sous-jacents à la maladie. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous sommes intéressés aux modifications cérébrales fonctionnelles, structurelles et microstructurelles survenant chez les patients MCL comparés à des patients MA et des sujets sains âgés, et à leur lien avec certains symptômes-clés de la MCL tels que les fluctuations cognitives.

# PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION

---

<b>I. La maladie à corps de Lewy (MCL) .....</b>	<b>13</b>
1. Historique et présentation de la maladie .....	13
2. Physiopathologie de la maladie à corps de Lewy.....	16
3. Aspects cliniques .....	33
<b>II. Imagerie cérébrale de la MCL.....</b>	<b>47</b>
1. Imagerie structurelle.....	47
2. Imagerie fonctionnelle .....	56
3. Médecine nucléaire et imagerie moléculaire .....	65
<b>III. Problématique et objectifs.....</b>	<b>75</b>

# PREMIÈRE PARTIE : INTRODUCTION

---

## I. La maladie à corps de Lewy (MCL)

### 1. Historique et présentation de la maladie

#### a. Contexte historique

Le terme de corps de Lewy a été introduit à la suite de l'observation en 1912 par le neurologue allemand Friedrich Heinrich Lewy d'inclusions neuronales intra-cytoplasmiques éosinophiles dans le cerveau de sujets atteints de maladie de Parkinson (MP). Par la suite et jusque dans les années soixante, différentes études de cas rapportant la présence systématique de corps de Lewy dans les noyaux du tronc cérébral de ces patients [Greenfield & Bosanquet, 1953] ont conduit à considérer ces inclusions comme spécifiques de la MP, avec une localisation principalement sous-corticale.

Bien que les premiers cas de sujets présentant des corps de Lewy corticaux aient été reportés dès 1961 [Okazaki], la description de la MCL a été formalisée principalement à partir des années quatre-vingt, par l'équipe japonaise du Professeur Kosaka [Kosaka et al., 1976; Kosaka, 1978]. Leurs observations ont conduit à la proposition en 1984 du terme anglais générique de "diffuse Lewy body disease" (maladie à corps de Lewy diffus) [Kosaka et al., 1984] et à la distinction au sein de ce spectre de différentes entités cliniques en fonction de la localisation des corps de Lewy :

- Le type A avec des inclusions au niveau du tronc cérébral et correspondant cliniquement à la maladie de Parkinson ;
- Le type B dit "limbique", avec une distribution des corps de Lewy intermédiaire entre les types A et C ;
- Le type C avec une distribution diffuse corticale et sous-corticale, correspondant à la forme la plus courante de MCL ;
- Et enfin le type D, ajouté ultérieurement [Kosaka et al., 1996] pour inclure les cas principalement corticaux (c'est-à-dire ne présentant pas ou très peu de corps de Lewy sous-corticaux), qu'on peut associer à une MCL plus "pure", sans syndrome parkinsonien.

Par la suite, des cas similaires ont fait l'objet de descriptions par différentes équipes à l'échelle internationale, chacune utilisant cependant des termes différents pour désigner la maladie : "diffuse cortical Lewy body disease" [Gibb et al., 1987], "Alzheimer's disease with Parkinson's disease changes" [Ditter and Mirra, 1987],

“Alzheimer’s disease with incidental Lewy bodies” [Joachim et al., 1988], “Lewy body variant of Alzheimer’s disease” [Hansen et al., 1990] ou encore “senile dementia of Lewy body type” [Perry et al., 1990].

C’est finalement en 1995, à l’issu d’un premier consortium international organisé à Newcastle upon Tyne en Angleterre, qu’a été adopté le terme “dementia with Lewy bodies” (démence à corps de Lewy). Cette rencontre a également donné lieu à la publication de critères cliniques et pathologiques pour le diagnostic de la maladie (à partir d’un travail préalable de McKeith et al. [1992]), ainsi que de recommandations pour sa prise en charge [McKeith et al., 1996].

Les années suivantes ont été marquées par l’identification de l’alpha-synucléine en tant que principal composant des corps de Lewy [Spillantini et al., 1997], la mise en évidence de mutations du gène associé à cette protéine dans des formes familiales de la MP [Polymeropoulos et al., 1997] et enfin l’observation in vivo, grâce au Datscan, d’une perte de neurones dopaminergiques dans la substance noire des patients MCL [Walker et al., 1999].

Des études ultérieures ainsi que deux consortiums en 2005 et 2017 ont permis d’affiner et d’ étoffer la description de la maladie, mais également d’identifier différents biomarqueurs paracliniques susceptibles de compléter l’analyse symptomatologique pour améliorer le diagnostic [McKeith et al., 2005, 2017].

Actuellement, la nomenclature utilisée dans le monde anglophone peut prêter à confusion : le terme “Lewy body disease” désigne le spectre des maladies présentant des corps de Lewy et englobe donc à la fois la MP et la MCL. Conséquemment, le terme “Lewy body dementia” se rapporte quant à lui aux démences survenant dans le contexte de ces synucléinopathies. Enfin, la MCL est désignée dans de nombreuses études par le vocable “dementia with Lewy bodies” qui peut prêter à confusion car il tend à restreindre la maladie à son stade de démence. En français, il paraîtrait donc plus approprié de parler de “maladie à corps de Lewy” [Verny & Blanc, 2019].

## b. Epidémiologie

Du fait de sa caractérisation relativement récente, de la variabilité de la nomenclature utilisée au cours des dernières décennies et d’un sous-diagnostic important, les aspects épidémiologiques de la MCL s’avèrent difficiles à évaluer. La prévalence estimée de la maladie apparaît assez variable selon les études et est probablement sous-évaluée.

Selon les données existantes, la MCL constitue la seconde cause de démence la plus fréquente après la MA [Aarsland et al., 2008], avec une prévalence allant jusqu’à 5% de la population générale et 30,5% des cas de démences [Zaccai et al., 2005; Fujimi et al., 2008]. Peu de données sont disponibles quant à son incidence, une seule étude

américaine l'ayant estimée à 0,1% par an dans la population générale et 3,2% par an parmi les cas de démence [Miech et al., 2002].

Les données concernant le sex-ratio dans la MCL sont assez hétérogènes [Vann Jones & O'Brien, 2014], notamment du fait de différences dans les critères d'inclusion et les contextes de recrutement des populations étudiées. Cependant, une étude récente [Mouton et al., 2018] réalisée à partir des données de la Banque Nationale Alzheimer française et incluant 10 309 patients MCL suggère une légère prédominance du sexe féminin (sex ratio = 1.21, avec 54.7% de femmes et 45.3% d'hommes).

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de 80 ans [Mouton et al., 2018]. Le déclin cognitif associé à la MCL progresse avec une rapidité similaire à celle observée dans la MA, hormis en cas de pathologie mixte MCL-MA où l'on observe une dégradation plus sévère [Blanc et al., 2017]. En termes de pronostic, le délai médian entre la survenue des premiers signes cliniques et le décès du patient est estimé à 3,3 années pour les hommes et 4,4 années pour les femmes [Price et al., 2017]. La longévité moyenne des patients MCL apparaît par ailleurs légèrement plus courte que celle des patients MA [Williams et al., 2006].

### c. Facteurs de risque environnementaux et génétiques

A l'image de la plupart des pathologies neurodégénératives cognitives, les causes de la MCL ne sont pas encore clairement identifiées. La maladie résulterait d'une interaction complexe entre facteurs génétiques et environnementaux.

Sur le plan génétique, il a été montré que des antécédents familiaux de démence [Postuma et al., 2015], et plus particulièrement de MP [Boot et al., 2013] sont associés à une plus grande probabilité de développer une MCL. Bien que des cas familiaux de MCL (définis ici comme des familles comportant plusieurs individus satisfaisant les critères cliniques et pathologiques de la maladie) aient été décrits [Tsuang et al., 2004], les données disponibles à l'heure actuelle n'ont pas permis l'identification de mutations autosomiques dominantes. Plusieurs mutations pathogènes et facteurs de risque génétiques ont cependant pu être mis en évidence. La MCL apparaît notamment associée des mutations des gènes codant pour l'alpha-synucléine (SNCA), la préséniline 2 (PSEN2), ou encore la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) [Meeus et al., 2012; Bras et al., 2014; Geiger et al., 2016; Orme et al., 2018]. Une seule étude a également reporté des mutations du gène SNCB, codant pour la beta-synucléine, dans des formes sporadiques et familiales de MCL [Ohtake et al., 2004]. En parallèle, des polymorphismes des gènes codant pour l'alipoprotéine E (APOE) ainsi que pour différentes enzymes lysosomales (GBA, SCARB2) ont été identifiés en tant que facteurs de risque pour la MCL [Bras et al., 2014; Guerreiro et al., 2018; Rongve et al., 2019].

De manière intéressante et bien qu'une majorité de ces éléments soient partagés avec d'autres types de démences, l'étude d'association pangénomique à grande échelle menée par Guerreiro et al. [2018] suggère que la MCL ne résulterait pas seulement de la combinaison des facteurs de risque sous-tendant les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, mais posséderait un profil de risque génétique distinct. La part d'héritabilité génétique de la maladie est par ailleurs estimée à environ 36%.

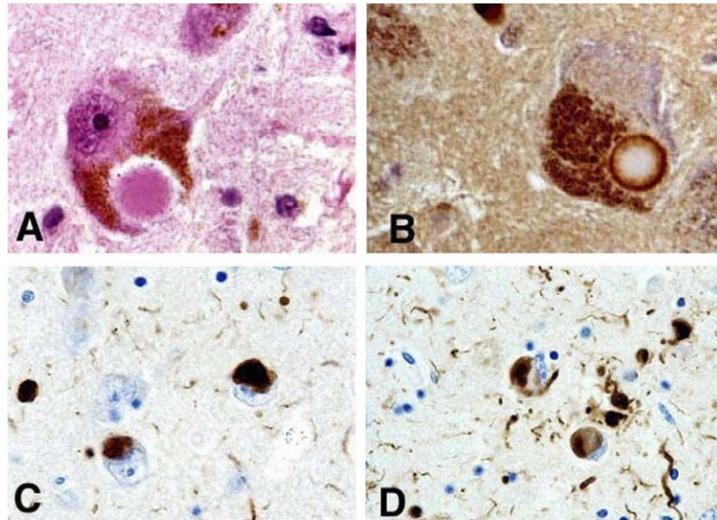
En parallèle, il est probable que différents aspects environnementaux classiquement associés à la démence, tels qu'une alimentation inadaptée, le manque d'exercice physique, l'exposition au stress ou encore un faible niveau d'éducation puissent constituer des facteurs de risque pour la MCL. La principale étude ayant investigué ce type de facteurs [Boot et al., 2013] souligne entre autres une incidence plus fréquente de la MCL chez les personnes ayant des antécédents de dépression (x6), d'anxiété (x7,4), ou encore d'accident vasculaire cérébral. Une seconde étude multicentrique réalisée chez des sujets avec troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) a également montré que des antécédents familiaux de démence, ou encore une exposition à des pesticides favorisaient l'évolution vers une MCL ou une MP [Postuma et al., 2015]. Pour finir, une étude plus récente portant sur 576 patients MCL [Nguyen et al., 2018] souligne une survenue légèrement plus précoce des symptômes centraux de la maladie chez les sujets présentant un antécédent de traumatisme crânien. Les résultats demandent toutefois à être confirmés, n'étant pas statistiquement significatifs.

## 2. Physiopathologie de la maladie à corps de Lewy

### a. La MCL, une synucléinopathie

Du point de vue neuropathologique, la MCL se caractérise par la présence de lésions intraneuronales fibrillaires appelées corps de Lewy et neurites de Lewy, localisées respectivement dans le soma et les prolongements neuronaux.

Les corps de Lewy sous-corticaux, tels que classiquement observés dans le tronc cérébral, apparaissent au microscope optique sous la forme d'inclusions intracytoplasmiques sphériques de 5 à 25µm de diamètre (voir figure 1). Ils sont dotés d'un noyau éosinophile dense, de texture filamenteuse et granulaire, entouré de filaments orientés de manière radiale qui forment un halo périphérique plus clair. Les corps de Lewy corticaux présentent quant à eux une forme moins nette et sont dépourvus de halo, ce qui les rend plus difficilement repérables [Duffy & Tennyson, 1965; Kosaka, 1978]. Enfin, le terme de "neurites de Lewy" désigne les prolongements neuronaux anormaux présentant des inclusions filamenteuses de même nature que les corps de Lewy, mais moins agrégées. Les neurites de Lewy sont généralement plus nombreux que les corps de Lewy et se forment plus précocement que ces derniers [Rocha et al., 2018].



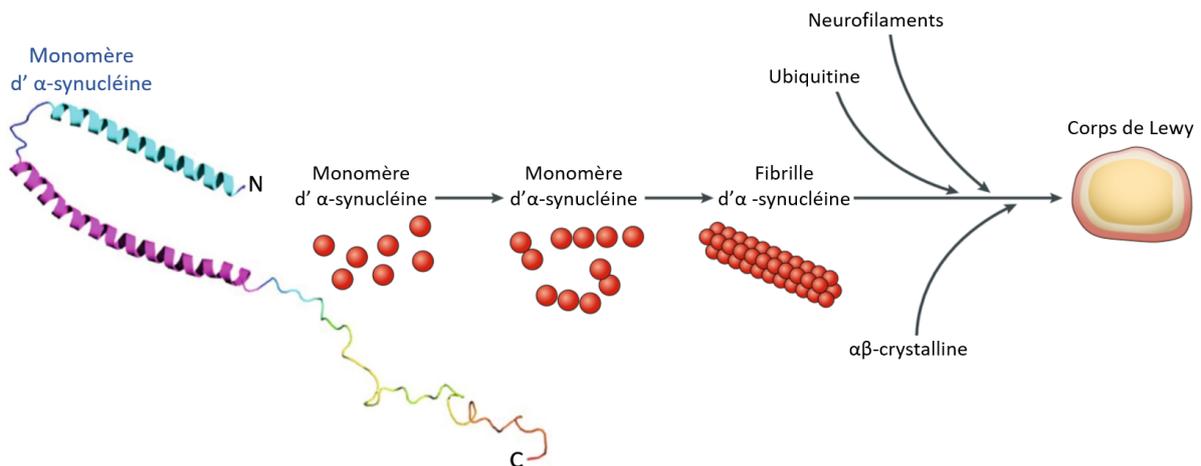
**Figure 1 - Microphotographies de corps de Lewy (grossissement x60).** Partie supérieure : corps de Lewy mis en évidence dans la substance noire d'un patient MP, à l'aide d'une coloration à l'hématoxyline-éosine (A) et d'un anticorps anti-alpha-synucléine (B). Partie inférieure : corps de Lewy et neurites de Lewy visibles par immunomarquage dans le lobe temporal d'un patient MCL (C), et d'un patient MA (D). *Source : [Popescu & Lippa, 2004].*

Bien qu'ils aient été décrits dès 1912, la composition biochimique des corps de Lewy est restée indéterminée jusqu'en 1997. Différentes études immunohistochimiques ont d'abord permis d'identifier la présence de neurofilaments puis d'ubiquitine [Goldman et al., 1983; Kuzuhara et al., 1988], jusqu'à la découverte d'une mutation du gène SNCA dans des cas familiaux de MP, dont le produit, l'alpha-synucléine, fut alors identifiée comme le principal constituant des corps de Lewy et neurites de Lewy [Polymeropoulos et al., 1997; Spillantini et al., 1997].

L'alpha-synucléine est une protéine de 140 acides aminés, codée par le gène SNCA sur le chromosome 4 du génome humain. Abondante dans le système nerveux central, elle est présente dans les terminaisons présynaptiques neuronales de nombreuses régions cérébrales. Elle peut également être exprimée dans d'autres tissus que ceux du système nerveux, mais à des niveaux beaucoup plus faibles [Uéda et al., 1993]. Bien que son rôle physiologique soit encore mal connu, la littérature existante suggère une implication de l'alpha-synucléine dans la régulation des mécanismes de plasticité synaptique. Elle pourrait notamment intervenir dans la régulation du transport vésiculaire [Jenco et al., 1998; Murphy et al., 2000], moduler la libération de neurotransmetteurs [Liu 2004], mais également posséder des propriétés de protéine chaperonne [Ostrerova et al., 1999] ou encore interagir avec différentes protéines membranaires présynaptiques dans un but de neuroprotection [Chandra 2005]. Son absence (étudiée chez des modèles de souris knock-out) ne semble pas entraver de façon majeure la libération de neurotransmetteurs ni présenter de risques vitaux pour l'individu, ce qui confirme son rôle plutôt modulateur [Cabin et al., 2002; Chandra et al., 2004].

A l'état natif, l'alpha-synucléine se présente majoritairement sous forme de monomère, dans une conformation dépliée [Beyer, 2006]. Des travaux récents ont

également mis en évidence l'existence d'une seconde forme physiologique de cette protéine, tétramérique et particulièrement stable [Bartels et al., 2011]. Dans un contexte de pathologie neurodégénérative telle que la MP ou la MCL, l'alpha-synucléine peut cependant adopter une conformation en feuillets  $\beta$  et former des agrégats insolubles [Uversky, 2007]. Lors de ce processus, les monomères s'associent les uns aux autres pour former des dimères et trimères, qui eux-mêmes constituent ensuite des filaments oligomériques. Ces oligomères solubles vont alors former, en s'associant à leur tour, des protofibrilles puis fibrilles insolubles qui donneront naissance à des agrégats de plus grande taille constituant la base des corps de Lewy et neurites de Lewy [Uversky, 2007]. Ce mécanisme d'agrégation est schématisé dans la figure 2.



**Figure 2 - Illustration schématique de la structure en trois dimensions de l'alpha-synucléine et du processus de formation des corps de Lewy.** Source : PyMOL Molecular Graphics System version 2.0, Schrodinger LLC, New York, NY, USA ; D'après [Arnaoutoglou et al., 2018].

Plusieurs facteurs, passés en revue par Levigoureux [2015], sont soupçonnés de favoriser le passage à une conformation pathologique : des mutations, duplication ou triplications du gène SNCA, identifiées dans les formes familiales de MP [Polymeropoulos et al., 1997; Krüger et al., 1998; Zarranz et al., 2004] ; des modifications post-traductionnelles telles que la phosphorylation (observée notamment sur le site de la sérine 129 pour 90% de l'alpha-synucléine insoluble chez les patients MCL) [Fujiwara et al., 2002], ou encore les phénomènes d'ubiquitination [Nonaka et al., 2005] et de nitration [Giasson et al., 2000]. L'agrégation pathologique de la protéine semble par ailleurs encouragée par des perturbations du milieu cellulaire environnant (notamment une dysfonction des mécanismes de clairance cellulaires assurés par les systèmes ubiquitine-protéasome et autophagie-lysosome [Xilouri et al., 2013]), ainsi que par certains facteurs environnementaux, comme l'exposition aux métaux lourds (entraînant la liaison d'ions métalliques à l'alpha-synucléine) [Ghosh et al., 2017] ou à certains pesticides [Carboni & Lingor, 2015].

## b. Conséquences de l'accumulation d'alpha-synucléine

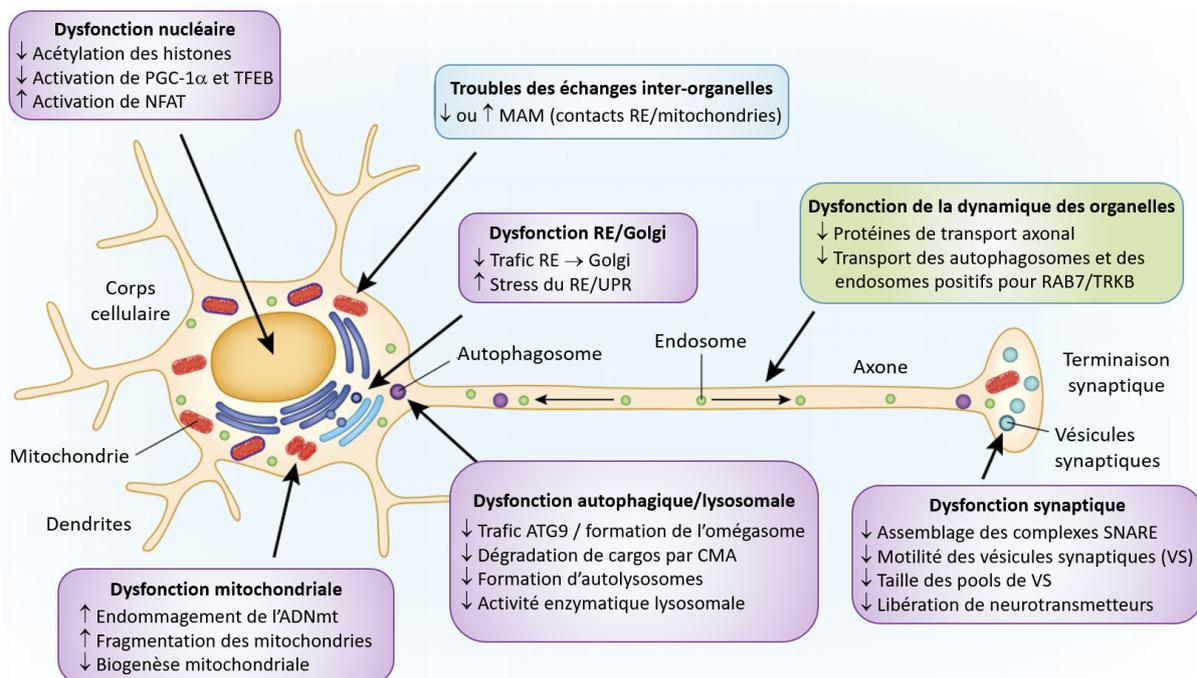
Les liens précis entre agrégation de l'alpha-synucléine et neurodégénérescence dans les synucléinopathies sont encore mal compris. Si les corps de Lewy restent le marqueur pathologique de référence pour ces maladies, il est progressivement apparu qu'ils ne constituent pas l'élément le plus toxique au sein du processus de fibrillation de l'alpha-synucléine.

Tout d'abord, il est relativement commun d'observer à l'autopsie la présence de corps de Lewy dans le cerveau d'individus sains [Forno, 1993; Parkkinen et al., 2005]. La fréquence de ces lésions semble d'ailleurs augmenter avec l'âge dans la population générale [Jellinger, 2004]. Inversement chez les patients MP, il est intéressant de constater qu'une partie des personnes ayant développé une démence peut ne présenter aucun corps de Lewy en dehors du tronc-cérébral [Galvin et al., 2006; Libow et al., 2009]. A l'échelle cellulaire, également chez les patients MP, il semblerait que les neurones de la substance noire présentant des corps de Lewy ne soient pas sujets à un taux de mort neuronale plus élevé que les neurones n'en présentant pas [Tompkins and Hill, 1997]. Pour finir, la plupart des tentatives pour corrélérer la concentration de corps de Lewy dans le cerveau avec les symptômes cliniques de la MP et de la MCL se sont avérées infructueuses [Schulz-Schaeffer, 2010]. Ces différentes observations ont remis en cause le caractère causal présumé des corps de Lewy dans les synucléinopathies et ont soulevé de nouvelles questions quant à leur rôle physiologique, certaines études suggérant même une fonction initiale de neuroprotection [Goldberg & Lansbury, 2000].

En conséquence, les formes d'agrégats intermédiaires tels que les oligomères solubles ont fait l'objet, fait au cours des quinze dernières années, d'un intérêt croissant. Diverses données semblent en effet indiquer une toxicité des oligomères d'alpha-synucléine pour les neurones [Uversky, 2007]. Dans des modèles cellulaires, une mort neuronale peut être observée en présence de composés solubles d'alpha-synucléine, avant l'agrégation de la protéine en amas fibrillaires insolubles [Gosavi et al., 2002; Xu et al., 2002]. Différents modèles murins exprimant l'alpha-synucléine mutée ou normale présentent également une neurodégénérescence sous-corticale et/ou corticale en l'absence d'inclusions de type fibrillaire [Putten et al., 2000; Lo Bianco et al., 2002]. Chez le rat, une étude utilisant plusieurs versions mutées de la protéine a même démontré une toxicité plus importante des variants entraînant la formation d'oligomères, comparés à ceux formant préférentiellement des fibrilles [Winner et al., 2011]. Enfin chez un modèle de drosophile, des amas fibrillaires insolubles peuvent être présents sans pour autant induire de neurodégénérescence [Auluck et al., 2002].

Les mécanismes sous-tendant cette toxicité sont multiples et encore mal compris. Les principaux effets de l'accumulation pathologique d'alpha-synucléine ayant pu être mis en évidence jusqu'à aujourd'hui incluent une perturbation des processus nucléaires, une fragmentation et une dysfonction mitochondriale, une dysfonction du système

autophagie/lysosome, une déstabilisation du cytosquelette (en particulier via des interactions avec les tubulines) ou encore une perméabilisation des membranes cellulaires [Vekrellis et al., 2011; Choi et al., 2013; Volpicelli-Daley, 2017; Rocha et al., 2018]. Une illustration des principales voies de toxicité intracellulaire identifiées à l'heure actuelle est proposée en figure 3 (pour une revue détaillée, voir [Wong & Krainc, 2017]).



**Figure 3 - Principales voies de toxicité neuronale de l'alpha-synucléine.** La synucléinopathie entraîne à la fois des perturbations des organelles elles-mêmes (en violet), des contacts entre organelles (en bleu), et de la dynamique de ces dernières (en vert). Abréviations : ADNmt : ADN mitochondrial, ATG9 : protéine 9 de l'autophagie, CMA : autophagie médiée par des protéines chaperonnes, MAM : membrane du réticulum endoplasmique associée aux mitochondries, NFAT : facteur nucléaire des cellules T activées, PGC1 $\alpha$  : co-activateur de transcription 1 $\alpha$  du récepteur nucléaire PPAR $\gamma$ , RE : réticulum endoplasmique, SNARE : soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment protein receptor, TFEB : facteur de transcription EB, UPR : réponse de la protéine dépliée. D'après [Wong & Krainc 2017].

Le rôle précis de ces perturbations intra-neuronales dans l'émergence de la symptomatologie clinique de la maladie reste encore à déterminer. La plupart des travaux de recherche se sont initialement focalisés sur les processus de toxicité conduisant à la mort cellulaire. Or, dans la MCL, l'atrophie est présente de manière plus légère que celle observée par exemple dans la MA, à la fois au stade de démence [Zhong et al., 2014] et au stade prodromal [Blanc et al., 2015, 2016a; Roquet et al., 2015] où la perte de matière grise est très focale. En outre, comme l'illustre la figure 3, les effets de l'accumulation d'alpha-synucléine ne se limitent pas à des mécanismes de toxicité affectant les organelles du corps cellulaire, mais entraînent également une perturbation du transport axonal et des dysfonctions synaptiques majeures.

Une première étude immunohistochimique et morphologique réalisée sur des cerveaux de patients MCL en 2007 [Kramer & Schulz-Schaeffer, 2007] a montré que la majorité des agrégats d'alpha-synucléine étaient localisés au niveau présynaptique et s'accompagnaient localement d'une diminution importante de la quantité de synucléine et de syntaxine. En post-synaptique, les patients MCL présentaient également une déplétion sévère des épines dendritiques et une diminution de la quantité de drébrine (protéine impliquée dans la formation et la modulation de la taille des épines dendritiques). Compte-tenu de l'influence démontrée de l'activité synaptique sur la formation d'épines dendritiques au niveau post-synaptique, par des mécanismes de plasticité, les auteurs ont postulé un lien causal direct entre les perturbations pré- et post-synaptiques observées. Une hypothèse suggérée pour expliquer cet enchaînement était que l'accumulation présynaptique d'alpha-synucléine pourrait perturber la libération de neurotransmetteurs, qui influencerait à son tour sur la morphologie post-synaptique. (Un tel phénomène avait déjà été mis en évidence chez la souris C57/Bl6, dans le cerveau de laquelle une déplétion de dopamine entraîne une perte importante d'épines dendritiques [Day et al., 2006]). Ces résultats initiaux suggéraient donc que la perte de fonction au niveau des cellules neuronales toujours présentes, plutôt que la perte neuronale, puisse être à l'origine du processus neurodégénératif dans la MCL.

Des travaux ultérieurs en culture cellulaire ou sur des modèles murins ont ensuite permis de préciser davantage la nature des perturbations synaptiques consécutives à l'accumulation d'alpha-synucléine, en mettant notamment en évidence une altération de l'homéostasie du calcium intracellulaire, une perturbation de la formation des complexes SNARE (assurant la fusion membranaire des vésicules au niveau de la terminaison synaptique) [Choi et al., 2013], une diminution de la taille du pool de recyclage de ces vésicules synaptiques [Nemani et al., 2010], ainsi qu'une réduction de leur mobilité [Scott & Roy, 2012; Wang et al., 2014]. Toutes ces modifications aboutissent en dernier lieu à une perturbation de la libération de neurotransmetteurs.

Plus récemment encore, une étude en "array tomography" (technique combinant la microscopie électronique et la photonique) réalisée par Colom-Cadena et al. [2017] sur des échantillons de cerveau de patients MCL a corroboré et enrichi les observations de [Kramer & Schulz-Schaeffer, 2007]. Les résultats confirment en effet que l'alpha-synucléine phosphorylée est principalement localisée au niveau présynaptique sous forme de petits agrégats, mais ils montrent également que les terminaisons synaptiques comportant ces agrégats présentent une taille significativement plus importante que les terminaisons n'en comportant pas. Ce changement morphologique pourrait éventuellement constituer un mécanisme compensatoire en réponse à la diminution du nombre de synapses.

D'un point de vue temporel, il a été montré que les anomalies synaptiques observées dans la MCL précèdent la perte neuronale et la formation de corps de Lewy [Chung et al., 2009; Nikolaus et al., 2009; Calo et al., 2016; Henstridge et al., 2016]. Elles semblent par ailleurs corrélées à la sévérité de l'atteinte cognitive chez les patients

[Vallortigara et al., 2014; Whitfield et al., 2014; Bereczki et al., 2016].  
Additionnellement, des perturbations de multiples systèmes de neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine, la dopamine ou la sérotonine (détaillées dans le Tableau 1) ont été mises en évidence dans la MCL et apparaissent corrélées aux symptômes neuropsychiatriques présents chez les patients [McKeith et al., 2002; Perry et al., 2003].

Plus que la mort neuronale, la synaptopathie pourrait donc constituer le processus pathologique primaire à l'origine de l'expression clinique de la MCL.

Neurotransmetteur		MA	MCL	MP
<b>Système cholinergique</b>				
<b>ChAT</b>	Cortex cérébral	↓	↓↓	↓ <sup>a</sup>
	Hippocampe	↓↓	↓	↓
	Striatum	↓	↓	→
	Thalamus	→/↓	↓	→
<b>AChe</b>	Cortex cérébral	↓	↓↓	↓
<b>BuChE</b>	Cortex cérébral	↑	→	
<b>VACHT</b>	Cortex cérébral	↓		↓ <sup>a</sup>
<b>Récepteurs muscariniques M1</b>	Cortex cérébral	→	↑	↑ <sup>a</sup>
	Striatum	↑	↓	→
<b>Récepteurs muscariniques M2</b>	Cortex cérébral	↓		
<b>Récepteurs nicotiniques α-7</b>	Cortex cérébral	→	→/↓	
	Thalamus	↓	↓	
<b>Récepteurs nicotiniques α-4/α-3</b>	Cortex cérébral	↓	↓	↓
	Striatum	→/↓	↓	↓↓
	Thalamus	→/↓	→/↓	→
<b>Système dopaminergique</b>				
<b>Dopamine présynaptique</b>	Striatum	→	↓	↓↓
	Cortex cérébral	→	↓	↓
<b>DAT</b>	Striatum	→	↓	↓↓
	Cortex cérébral		→	↓
<b>Récepteurs D1</b>			→	→
<b>Récepteurs D2</b>		→	↓	↑/→
<b>Récepteurs D3</b>			→/↓	→
<b>Système sérotoninergique</b>				
<b>Sérotonine présynaptique</b>	Striatum		↓	↓
	Cortex cérébral	↓	↓	↓
<b>SERT</b>	Cortex cérébral	↓	↓	↓
<b>Récepteur 5-HT<sub>2A</sub></b>	Cortex cérébral		→/↓	
<b>Système noradrénergique</b>				
<b>Noradrénaline</b>	Striatum		↓	↓↓
	Cortex cérébral	↓		
<b>MAO-B</b>		↑		

**Tableau 1 - Synthèse des modifications de l'activité des neurotransmetteurs reportées dans la MCL en comparaison avec la MA et la MP.** Abréviations : Ache : acétylcholinestérase ; BuChE : butyrylcholinestérase ; ChAT : choline acétyltransférase ; DAT : transporteur de la dopamine ; MAO-B : monoamine oxydase B ; SERT : transporteur de la sérotonine ; VACHT : transporteur vésiculaire de l'acétylcholine. <sup>a</sup> Changement plus marqué chez les patients MP avec démence. *Adapté d'après [Perry et al., 2003] et [McKeith et al., 2002].*

### c. Neuroinflammation

Les dégâts liés à la synucléinopathie ne se limitent cependant pas à des perturbations intra-neuronales, et entraînent des bouleversements plus vastes à l'échelle du système nerveux central, qui seront susceptibles à leur tour d'encourager la neurodégénérescence. La neuroinflammation en est un exemple notable.

Différentes études ont montré que de petits agrégats solubles d'alpha-synucléine pouvaient être libérés dans le milieu extracellulaire par le biais de mécanismes d'exocytose non conventionnels, et favoriser la neurodégénérescence non seulement en modifiant l'homéostasie des neurones environnants, mais également en engendrant des processus inflammatoires [Lee et al., 2014]. Plus spécifiquement, l'alpha-synucléine sécrétée provoque une suractivation des cellules microgliales, qui déclenchent des cascades pro-inflammatoires aboutissant en dernier lieu à un effet neurotoxique (notamment du fait de la production de radicaux libres et de cytokines) [Zhang et al., 2005; Su et al., 2008; Hoenen et al., 2016]. Les astrocytes présents dans le milieu extracellulaire sont capables d'internaliser ces oligomères sécrétés [Lee et al., 2008], cependant une concentration trop importante de la protéine induit également chez ces derniers une réponse inflammatoire. Ils pourraient donc contribuer, en association avec la microglie, à la dégénération neuronale [Gu et al., 2010].

Un ensemble de travaux en tomographie d'émission monophotonique (TEP) et d'analyses neuropathologiques, passés en revue par Surendranathan et al. [2015], soulignent une activation microgliale plus importante chez les patients MCL et les patients avec démence parkinsonienne que les sujets sains âgés. Une étude récente réalisée à partir d'échantillons sanguins de patients MCL reporte par ailleurs une augmentation des marqueurs inflammatoires périphériques chez ces derniers, et ce dès le stade prodromal [King et al., 2018]. Enfin du point de vue structurel, Bachstetter et al. [2015] pointent une diminution de la densité microgliale dans l'hippocampe des patients MCL, qui s'accompagne d'une augmentation de la proportion de microglie dystrophique.

Sur le plan symptomatique, deux études en (TEP) ont montré que chez les patients MP avec troubles cognitifs, le score MMSE est négativement corrélé au niveau d'activation de la microglie dans différentes régions corticales [Edison et al., 2013; Fan et al., 2015]. Cependant le faible nombre de patients, les limites techniques inhérentes au traceur utilisé et l'absence de tests cognitifs plus détaillés appellent à une interprétation prudente. De plus, l'impact de la neuroinflammation sur les fonctions cognitives n'a pas encore été clairement objectivé dans le cas de la MCL. Une étude récente [Surendranathan et al., 2018] a démontré une activation microgliale plus importante chez les patients MCL avec démence légère comparés à ceux présentant une démence modérée ou sévère, ainsi qu'une corrélation positive entre les performances cognitives des patients et les marqueurs de cette activation microgliale au niveau du noyau caudé, du cunéus et des régions frontales. Selon les auteurs, ces

résultats suggèrent que la réponse inflammatoire pourrait jouer un rôle protecteur dans les premiers temps de la maladie, pour ensuite diminuer et laisser place à une inflammation chronique et délétère. Des études longitudinales sont nécessaires pour étayer ces observations et permettre une meilleure compréhension du rôle des processus inflammatoires dans la MCL.

#### d. Mode de transmission de la synucléinopathie

A la lumière d'études récentes (pour une revue détaillée, voir [Arotçarena & Dehay, 2018]), il est apparu que l'alpha-synucléine possédait certaines propriétés caractéristiques des protéines de type prion :

En plus de sa capacité à changer de conformation physiologique pour adopter une forme riche en feuillets  $\beta$ , il a notamment été montré qu'elle pouvait se transmettre de cellule à cellule. Après une première expérience ayant mis en évidence en 2009 un transfert d'alpha-synucléine entre une population de neuroblastomes humains surexprimant la protéine et une population saine en co-culture [Desplats et al., 2009], cette propriété a ensuite été confirmée dans des modèles murins in vivo : un mois après avoir été transplantés dans le cerveau d'animaux surexprimant l'alpha-synucléine humaine, des précurseurs neuronaux murins initialement sains ont affiché un marquage positif pour l'alpha-synucléine [Desplats et al., 2009; Kordower et al., 2011].

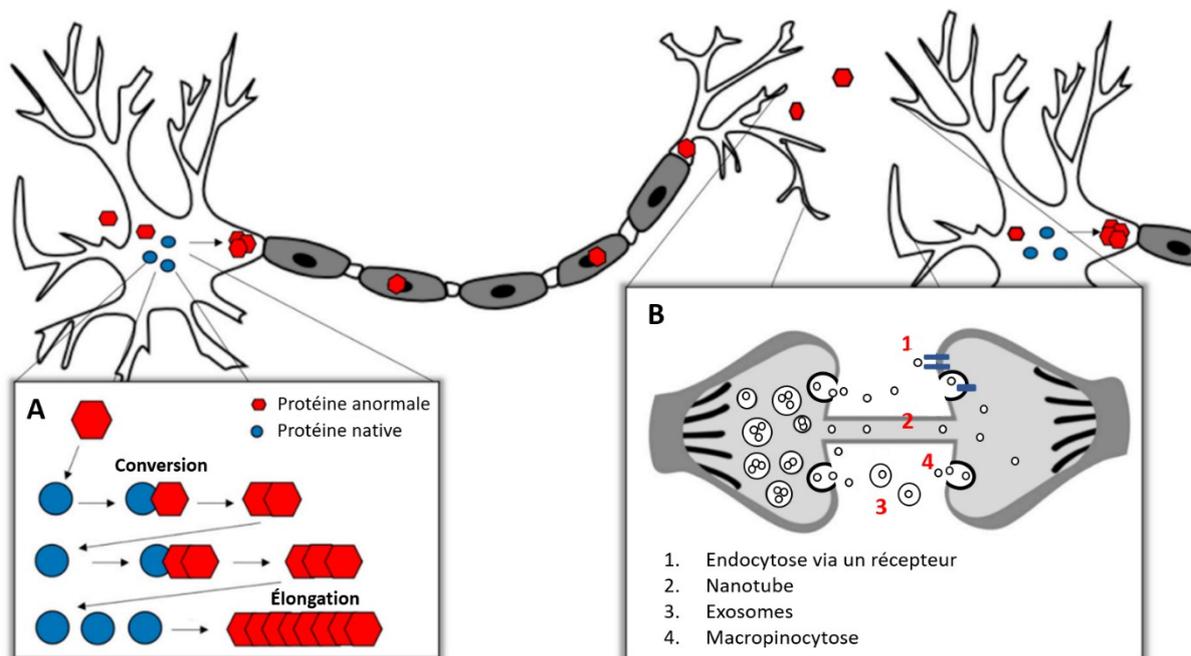
Par la suite, plusieurs travaux chez la souris et le singe ont démontré la possibilité de propagation de la protéine à plus grande échelle, les fibrilles se transmettant depuis un site d'injection (tel que le striatum ou la substance noire) vers différentes régions cérébrales anatomiquement connectées à ce dernier. La transmission était observée à la fois de manière antérograde et rétrograde, et induisait une neurodégénérescence dans les régions concernées [Luk et al., 2012; Recasens et al., 2014].

Récemment encore, Ulusoy et al. ont reporté chez le rat la propagation d'oligomères d'alpha-synucléine depuis le cerveau jusqu'à l'estomac par l'intermédiaire du nerf vague [Ulusoy et al., 2017], ainsi que du nerf vague vers le bulbe rachidien [Ulusoy et al., 2013], prouvant ainsi la capacité de la protéine à circuler entre les systèmes nerveux central et périphérique.

Une autre propriété de type prion ayant été mise en évidence pour l'alpha-synucléine est l'induction pathogénique, c'est-à-dire la faculté des protéines pathologiques à convertir des protéines saines à l'intérieur d'une cellule. Dans des modèles in vitro et in vivo, les fibrilles injectées dans le milieu extracellulaire sont de fait capables de s'internaliser dans les cellules neuronales, puis d'induire des changements pathologiques chez les protéines d'alpha-synucléine endogènes, qui vont alors commencer à s'agréger [Volpicelli-Daley et al., 2011; Recasens et al., 2014]. Ce phénomène a d'ailleurs pu être confirmé dans un modèle murin de MCL en

2013 [Masuda-Suzukake et al., 2013]. Les mécanismes précis sous-tendant ce type de conversion restent toutefois mal connus.

La seule caractéristique propre aux prions n'ayant pas été démontrée dans les synucléinopathies est le caractère infectieux, permettant la transmission d'un individu à un autre. Actuellement, les différentes maladies de ce spectre ne sont donc pas considérées comme des maladies à prion à proprement parler, mais plutôt comme des maladies "prion-like" [Arotçarena and Dehay, 2018].



**Figure 4 - Illustration schématique des propriétés de type prion observées chez les protéines agrégées telles que l'alpha-synucléine.** A) Une fois entrés dans un neurone sain, les agrégats peuvent interagir avec les protéines natives (cercles bleus) et provoquer leur changement de conformation. Le recrutement et la conversion croissants de protéines entraînent la formation d'agrégats fibrillaires qui sont ensuite transportés le long des axones, jusqu'aux terminaisons synaptiques. B) Les agrégats se diffusent dans les neurones voisins par différents mécanismes : 1) l'endocytose médiée par un récepteur, 2) le passage par des nanotubes, 3) la circulation sous forme d'exosomes et 4) la macropinocytose, forme d'endocytose permettant une capture non spécifique de fluides et macromolécules par le biais de petites vésicules. D'après [Scialò et al., 2019].

### e. Pattern de propagation de la synucléinopathie

Dans la MP, Braak et al. [Braak et al., 2003] ont proposé en 2003 un modèle en six stades pour décrire la propagation séquentielle de la synucléinopathie au sein du système nerveux central. Basé sur des observations anatomopathologiques, ce modèle suggère une progression caudo-rostrale de la pathologie, avec un départ au niveau des noyaux dorsaux moteurs des nerfs IX et X dans le bulbe rachidien, suivi d'une transmission au mésencéphale (plus particulièrement la pars compacta de la substance noire), au cortex temporal antéro-médial, puis aux aires corticales sensorielles associatives de haut niveau et enfin aux aires sensorielles associatives primaires et aux aires prémotrices.

Ce modèle a par la suite été étayé pour donner naissance à l'hypothèse de Braak ou "Dual Hit theory" [Hawkes et al., 2007, 2009]. Selon cette dernière, la MP sporadique pourrait initialement être déclenchée un agent pathogène (probablement de type viral) pénétrant le mucus nasal et la salive. La pathologie débiterait alors de manière simultanée à la fois dans le bulbe olfactif et au niveau intestinal (système entérique), puis atteindrait le cerveau via le tractus olfactif et le nerf vagal, respectivement. Chez les patients MP, il semblerait que la voie caudo-rostrale donne lieu à une diffusion plus agressive que la voie nasale.

Le modèle comme l'hypothèse de propagation ont fait l'objet de critiques, notamment parce que la cohorte de référence ne comprenait que des patients présentant des agrégats d'alpha-synucléine au niveau des noyaux du nerf vague, et excluait les cas présentant des agrégats dans des régions cérébrales de plus haut niveau en l'absence de pathologie dans le nerf vague. Il est donc possible que le pattern de progression proposé ne s'applique pas à une partie des patients MP. Des données issues de nombreuses études in vitro, in vivo et en clinique semblent toutefois concorder avec les hypothèses de Braak, qui restent actuellement une référence.

Dans le cas de la MCL, on distingue actuellement cinq sous-types neuropathologiques, basés sur le pattern de distribution de la synucléinopathie dans le cerveau :

- Prédominant dans le tronc cérébral
- Limbique (ou transitionnel)
- Néocortical diffus
- Prédominant dans l'amygdale
- Limité au bulbe olfactif

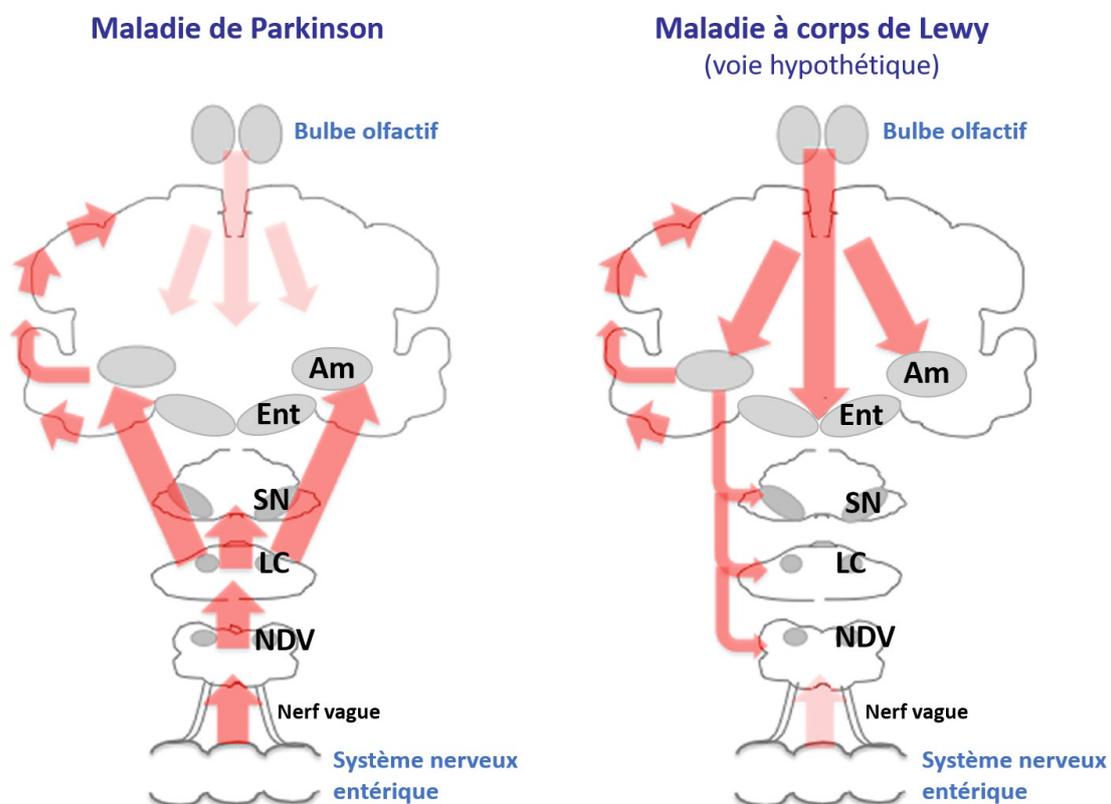
Les trois premiers ont été définis dès 1996 à partir des travaux initiaux du Pr Kosaka [McKeith et al., 1996] et englobent la majorité des cas de MCL (de manière classique, les lésions semblent d'abord affecter les régions limbiques, puis s'étendre au néocortex. L'atteinte du tronc cérébral n'est en revanche pas systématique et présente une sévérité variable). Les deux autres sous-types liés à l'amygdale et au bulbe olfactif, ajoutés plus récemment [McKeith et al., 2017] sont moins fréquemment associés au tableau clinique de la MCL au stade de démence mais constituent néanmoins des présentations possibles de la pathologie au stade prodromal.

En termes de propagation, le modèle proposé par Braak pour la MP, dans lequel la progression caudo-rostrale de la pathologie à partir du tronc cérébral est prédominante, n'apparaît pas adapté pour expliquer le tableau clinique de la MCL. Un modèle alternatif hypothétique, élaboré en confrontant le modèle de Braak avec les études cliniques et pathologiques disponibles sur la MCL, a donc été récemment proposé par Cersosimo et al. [2018].

Partant des constats que les patients MCL présentent dès les stades précoces des inclusions d'alpha-synucléine dans les régions olfactives et limbiques (notamment

l'amygdale, le cortex entorhinal et l'insula) [Marui et al., 2002], ainsi qu'une symptomatologie clinique dominée par des troubles cognitifs [McKeith et al., 2017], l'équipe argentine a fait l'hypothèse que la voie prédominante de progression pathologique de la MCL pourrait être la voie nasale, avec un départ dans le bulbe olfactif suivi par une atteinte des régions limbiques puis une dissémination dans différentes régions du néocortex.

Un aspect intéressant du pattern proposé est que même dans l'éventualité d'une progression similaire en termes de sévérité et de vitesse entre les voies nasale et vagale, l'amygdale et le cortex entorhinal seraient probablement atteints plus précocement via la voie nasale, du fait de leur connectivité étroite avec les régions olfactives (une seule synapse les sépare en effet du bulbe olfactif et du noyau olfactif antérieur [Patel & Pinto, 2014]). Un tel modèle apparaît donc compatible avec un large spectre symptomatique, autorisant une survenue des troubles cognitifs antérieure ou simultanée à celle des éventuels troubles moteurs [Cersosimo, 2018]. Pour un schéma comparatif des modèles de propagation pathologique actuellement proposés pour la MP et MCL, voir figure 5.



**Figure 5 - Représentation schématique des voies de propagation de la synucléinopathie dans la MP et la MCL.** Abréviations : Am : amygdale ; Ent : cortex entorhinal antérieur ; LC : locus cœruleus ; NDV : noyau dorsal moteur du nerf vague ; SN : substance noire. D'après [Cersosimo, 2018].

## f. Autres aspects pathologiques

Concomitamment à la synucléinopathie, les patients MCL présentent fréquemment certaines caractéristiques pathologiques propres à la MA. La plupart d'entre eux développent en particulier des plaques amyloïdes [McKeith et al., 2004; Swirski et al., 2014], qui sont détectables plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques. La distribution de ces lésions semble similaire à celle observée dans la MA, mais dans des proportions plus faibles [Rowe et al., 2007; Edison et al., 2008; Gomperts et al., 2008]. Le score CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*), évaluant la sévérité des plaques amyloïdes, est en revanche plus élevé chez les patients MCL que chez les patients avec démence parkinsonienne [Ballard et al., 2006; Hepp et al., 2016].

Au stade prodromal de la MCL, notre équipe a montré dans une étude monocentrique [Bousiges et al., 2016] que le niveau d'A $\beta$ 42 dans le liquide céphalo-rachidien est le plus souvent normal, ce qui suggère une MCL pure dans la majorité des cas. Puis au stade de démence, il existe une diminution de l'A $\beta$ 42 chez un quart des patients, et diminution de l'A $\beta$ 40 chez la quasi-totalité d'entre eux. Dans une étude multicentrique, les mêmes tendances ont été retrouvées avec une diminution de l'A $\beta$ 42 dans 32% des cas au stade prodromal de la MCL, et 62% au stade de démence. L'A $\beta$ 40 est quant à lui diminué chez 12% des patients prodromaux et 46% des patients au stade de démence [Bousiges et al., 2018].

En termes physiologiques, plusieurs études post-mortem suggèrent des interactions entre l'alpha-synucléine et la protéine  $\beta$ -amyloïde. Pour commencer, les patients MCL présentant des plaques amyloïdes affichent une quantité plus importante de corps de Lewy que ceux n'en ayant pas [Pletnikova et al., 2005]. Ensuite, il a été montré d'une part que la concentration d'alpha-synucléine insoluble phosphorylée en sérine 129 est positivement corrélée à la quantité de protéine  $\beta$ -amyloïde dans la plupart des régions cérébrales de ces patients, et d'autre part que l'accumulation pathologique d'A $\beta$ -42 augmente la phosphorylation en sérine 129 de l'alpha-synucléine dans des neuroblastomes surexprimant cette dernière et cultivés in vitro [Swirski et al., 2014].

L'impact de l'amyloïdopathie sur le tableau clinique de la MCL est encore mal connu. Une étude [Rowe et al., 2007] suggère toutefois que cette dernière pourrait accélérer la mise en place du phénotype typique de la maladie.

La présence d'inclusions tauopathiques et de dégénérescences neurofibrillaires néocorticales est également possible, mais seuls 10 à 25% des cas de MCL présentent ces lésions en quantité assez importante (correspondant aux stades V ou VI de Braak) pour entraîner un diagnostic de MA concomitante [McKeith, 2007]. L'influence de la tauopathie sur les symptômes cliniques de la MCL est plus évidente que celle de l'amyloïdopathie. Les patients MCL affichant peu de dégénérescences présentent plus d'éléments typiques de la maladie (notamment les symptômes centraux du diagnostic de MCL probable), tandis qu'une tauopathie plus importante

entraîne un tableau plus proche de celui de la MA [Lippa & McKeith, 2003; Merdes et al., 2003].

En conséquence, les recommandations officielles pour le diagnostic et l'évaluation anatomopathologique de la MCL suggèrent de prendre en compte à la fois la sévérité de la synucléinopathie et celle de la pathologie de type MA. Le dernier consortium international sur la MCL [McKeith et al., 2017] propose dans ce but un tableau qui, en fonction du sous-type neuropathologique de MCL observé (limbique, néocortical diffus, etc.) et de la sévérité relative des deux types de pathologies dans le cerveau, indique la probabilité que le patient présente un tableau plutôt typique de MCL ou au contraire un tableau moins spécifique et susceptible de brouiller le diagnostic (voir Tableau 2).

Sous-type neuropathologique de MCL	Changements pathologiques de type MA :		
	NIA-AA faible (Braak 0-II)	NIA-AA intermédiaire (Braak III-IV)	NIA-AA haut (Braak V-VI)
Néocortical diffus	Haute	Haute	Intermédiaire
Limbique	Haute	Intermédiaire	Faible
Prédominant dans le tronc cérébral	Faible	Faible	Faible
Prédominant dans l'amygdale	Faible	Faible	Faible
Limité au bulbe olfactif	Faible	Faible	Faible

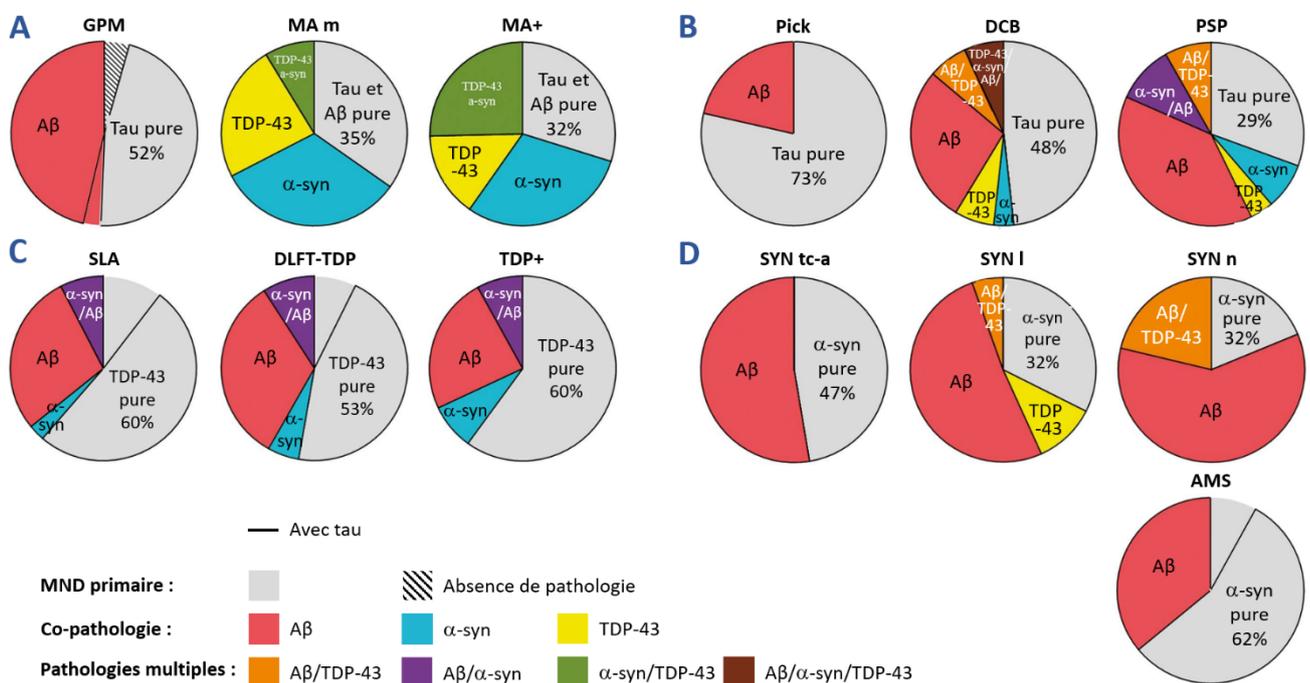
**Tableau 2 - Probabilité que les observations neuropathologiques soient associées à un syndrome typique de MCL, en prenant en compte la sévérité de la pathologie de type MA.**  
Abréviations : NIA-AA : indice de sévérité basé sur les critères du National Institute of Aging et de l'Association Alzheimer pour l'examen neuropathologique de la MA. *D'après [McKeith et al., 2017].*

A l'inverse, on notera qu'il est fréquent d'observer des dépôts d'alpha-synucléine chez les patients MA, en particulier au niveau de l'amygdale [Popescu & Lippa, 2004; Uchikado et al., 2006; Nelson et al., 2018].

Des lésions vasculaires sont également fréquentes dans la MCL, et pourraient concerner jusqu'à 30% des patients [McKeith et al., 2000a, 2005; Jellinger, 2003]. Du fait de résultats contradictoires [Londos et al., 2001; Jellinger, 2003, 2010] il est toutefois difficile de tirer des conclusions claires concernant la comparaison de la MCL avec la MA et la MP, à la fois en termes de prévalence et de densité moyenne des lésions, en se basant sur les données neuropathologiques existantes. Les données d'imagerie in vivo, plus nombreuses, apportent des informations supplémentaires et seront détaillées dans une section spécifique (II.1.b). Ces études in vivo suggèrent globalement une prévalence similaire des lésions vasculaires dans la MCL et la MA, avec une possible influence sur le déclin cognitif des patients. La pathologie amyloïde

concomitante pourrait d'ailleurs jouer un rôle dans l'étiologie de ces anomalies vasculaires chez les sujets MCL.

De manière globale, il est important de rappeler la fréquence importante des pathologies mixtes dans la population âgée générale, et plus encore dans le cadre de la démence. Une étude anatomopathologique récente [Robinson et al., 2018], réalisée sur les cerveaux d'une large cohorte de personnes avec démence (réparties en sous-groupes selon leurs caractéristiques morphologiques et leur protéinopathie prédominante) et de sujets contrôles appariés en âge (présentant une pathologie minimale), a montré que les formes pathologiques "pures", c'est-à-dire impliquant une seule protéine anormale, étaient l'exception plutôt que la règle. La co-pathologie affectait ainsi 48% des sujets contrôles, et un pourcentage similaire voire supérieur des patients présentant une démence (pouvant aller jusqu'à 70% pour le groupe de type Alzheimer et 81% pour le groupe de type MCL). A titre d'exemple, la présence d'une pathologie tau s'est avérée quasi-systématique dans l'ensemble de la cohorte (92-100% des sujets), et la pathologie amyloïde très fréquente (20-57% des sujets). Ces résultats sont récapitulés par la figure 6.



**Figure 6 - Fréquence de survenue d'une co-pathologie simple ou multiple chez 766 patients présentant différentes maladies neurodégénératives.** Ces dernières sont regroupées en fonction du type de protéinopathie primaire les caractérisant : A) Pathologie de type MA (tau et amyloïde), B) Tauopathie, C) Pathologie de type TDP-43, et D) Synucléinopathie. Abréviations : AMS : atrophie multisystémique, DCB : dégénérescence cortico-basale, DLFT : dégénérescence lobaire fronto-temporale, GPM : groupe avec pathologie minimale (défini par une absence ou un faible taux de pathologie tau ou amyloïde liée à l'âge), MA+ : pathologie de type MA sévère, MAm : pathologie de type MA modérée, Pick : maladie de Pick, PSP : paralysie supranucléaire progressive, SLA : sclérose latérale amyotrophique, SYN I : synucléinopathie limbique, SYN n : synucléinopathie néocorticale, SYN tc-a : synucléinopathie localisée dans le tronc cérébral et/ou l'amygdale, TD+ : pathologie TDP-43 sévère, TDP : TAR DNA-binding protein 43 pathologique. D'après [Robinson et al., 2018].

L'identification récente d'une nouvelle protéinopathie liée à la protéine TDP-43 (ou TAR DNA binding protein 43) [Nelson et al., 2019], est venue appuyer ce constat, renforçant l'intérêt pour les pathologies mixtes. Identifiée dans le contexte de l'encéphalopathie TDP-43 à prédominance limbique liée à l'âge (LATE) qui constitue une cause fréquente de démence de type amnésique chez les sujets de plus de 80 ans, la protéinopathie TDP-43 a ensuite été détectée dans la majorité des cas de sclérose latérale amyotrophique et de dégénérescence lobaire fronto-temporale. Elle semble également fréquemment observable en tant que pathologie concomitante chez des sujets présentant un profil pathologique prédominant de type Alzheimer [Nelson et al., 2019].

Les processus entraînant la survenue concomitante de ces différentes pathologies sont encore mal compris. Les résultats de Robinson et al. [Robinson et al., 2018] indiquent toutefois que dans la population générale, l'âge et le fait de posséder l'allèle ApoE4 constituent des facteurs de risque pour la pathologie mixte, indépendamment de la présence d'une maladie neurodégénérative. La présence d'une pathologie neurodégénérative semble quant à elle favoriser la survenue de ces co-pathologies, possiblement parce que l'accumulation anormale d'une protéine initiale tend à fragiliser certains systèmes cellulaires et à les rendre plus vulnérables à des protéinopathies additionnelles.

L'impact de la pathologie mixte sur le phénotype clinique des patients est très variable selon les cas. Chez les sujets MCL, elle semble accélérer le déclin cognitif et l'aggravation des troubles moteurs éventuels [Abdelnour et al., 2016; Blanc et al., 2017; Robinson et al., 2018].

Dans la MCL comme dans les autres maladies neurodégénératives, en particulier face à des présentations symptomatiques atypiques, le diagnostic clinique doit donc tenir compte de la possible présence de co-pathologies. La prise de conscience relativement récente de la forte prévalence de ces pathologies mixtes soulève des questions intéressantes quant à la manière d'identifier cliniquement les maladies neurodégénératives, mais aussi de les prendre en charge. Comme le suggèrent Robinson et al., [2018] le profil protéinopathique des patients pourrait peut-être constituer une information plus pertinente que leur tableau clinique dans une perspective thérapeutique. Le développement de techniques de détection in vivo représente de ce fait un enjeu important pour de futures recherches.

En conclusion de cette seconde partie sur la physiopathologie de la MCL, la figure 7 récapitule de manière schématique les différents facteurs et événements internes ou externes pouvant participer au développement d'une synucléinopathie et éventuellement aboutir à la survenue d'une des maladies neurodégénératives y étant associées.

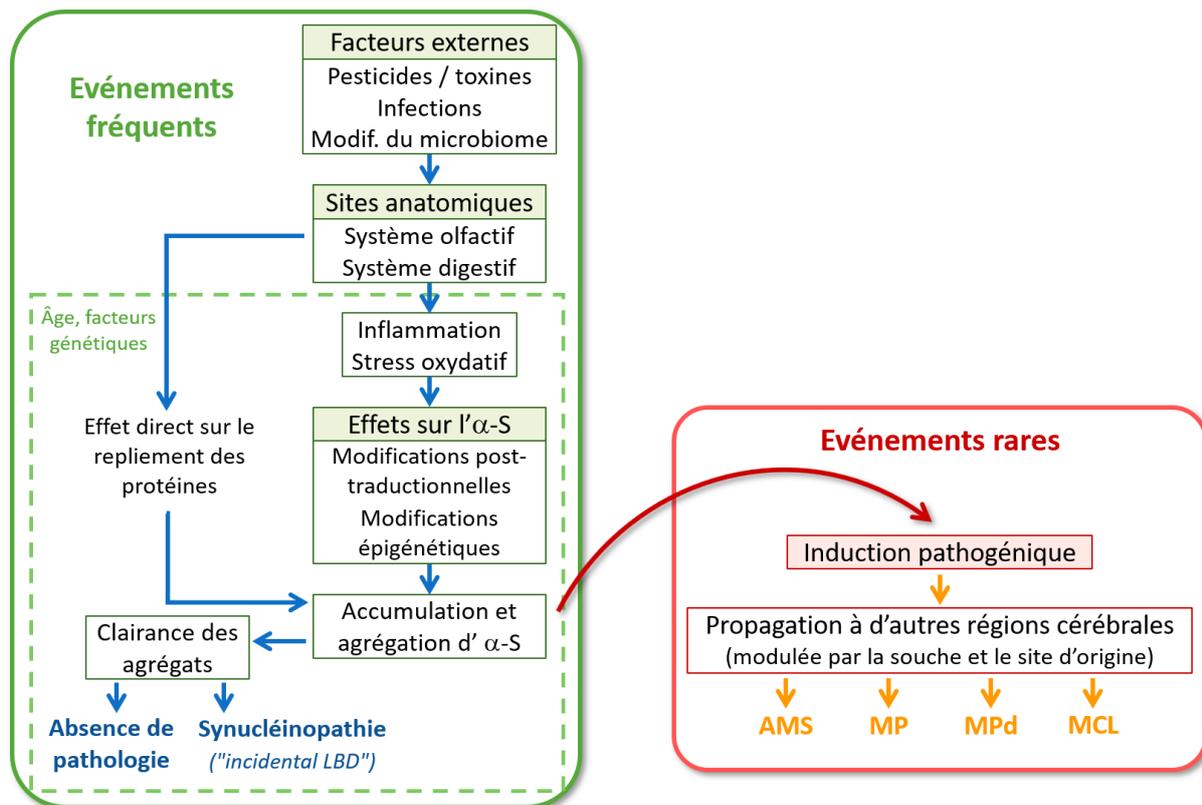


Figure 7 - Schéma des événements conduisant à la formation d'agrégats pathologiques d'alpha-synucléine et à leur propagation dans le système nerveux. Les événements susceptibles de survenir fréquemment et chez un grand nombre d'individus sains sont décrits dans le cadre vert. Les événements d'occurrence rare et associés au développement de maladies neurodégénératives sont présentés dans le cadre rouge. Abréviations : α-S : alpha-synucléine, AMS : atrophie multisystémique, LBD : Lewy body disease, MCL : maladie à corps de Lewy, MP : maladie de Parkinson, MPd : maladie de Parkinson avec démence, modif. : modifications. D'après [Volpicelli-Daley & Brundin, 2018].

### 3. Aspects cliniques

#### a. Critères cliniques et marqueurs paracliniques pour le diagnostic

Le diagnostic de la MCL est principalement clinique et repose sur un ensemble de critères définis lors d'un premier consortium sur la maladie en 1996 [McKeith et al., 1996], puis actualisés lors de consortiums ultérieurs en 2005 et 2017 [McKeith et al., 2005, 2017]. Ces derniers sont détaillés dans le tableau 3.

Le critère "essentiel" indispensable au diagnostic de MCL est la démence, ou trouble neurocognitif majeur, qui correspond à un déclin cognitif progressif d'importance suffisante pour perturber les activités instrumentales quotidiennes du sujet. Elle peut toucher différents domaines cognitifs tels que l'attention, les fonctions exécutives ou encore les fonctions visuospatiales. L'atteinte mnésique n'est pas systématique. Lorsqu'elle est présente, elle est souvent peu marquée aux stades précoces, mais le devient avec la progression de la maladie.

A ce critère essentiel s'ajoutent ensuite des critères cliniques dits "centraux" et des critères "suggestifs". Les critères centraux correspondent à des symptômes caractéristiques de la MCL, qui surviennent généralement de manière précoce et persistent tout au long de la maladie. Ils sont au nombre de quatre :

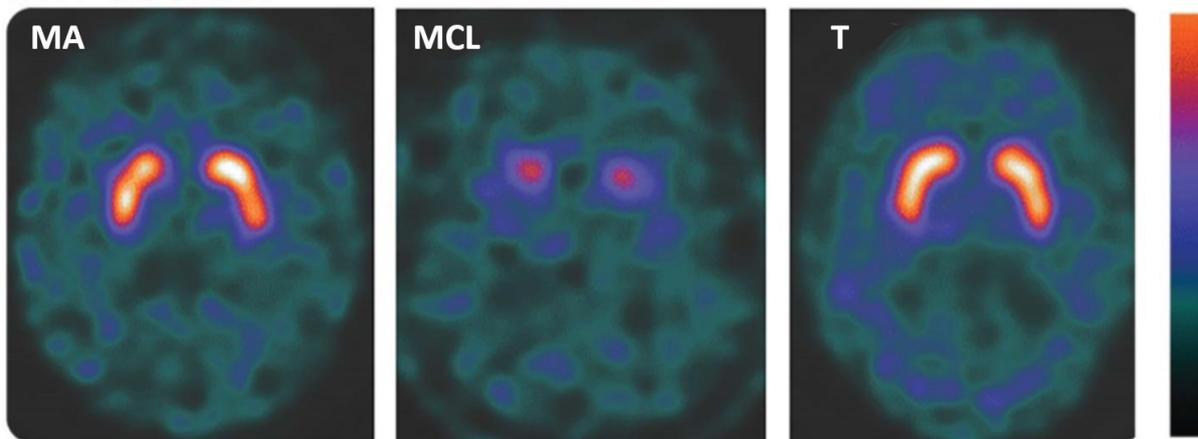
- Des fluctuations cognitives, attentionnelles et de vigilance, que nous détaillerons dans une sous-partie spécifique ;
- Des hallucinations visuelles complexes et récurrentes ;
- Des troubles du comportement en sommeil paradoxal (parasomnie avec absence d'atonie musculaire, se traduisant par la mise en actes d'un rêve avec une activité motrice durant le sommeil paradoxal) ;
- Un ou plusieurs éléments centraux de syndrome parkinsonien (bradykinésie, tremblement, rigidité). Il est important de souligner que ces symptômes moteurs ne sont pas systématiquement présents chez les patients MCL, 14% d'entre eux ne présentant pas de signes moteurs [Ferman et al., 2011], et qu'il est possible qu'un seul élément survienne de manière isolée (contrairement au syndrome parkinsonien observé dans la maladie de Parkinson, où la bradykinésie est systématiquement associée à un ou deux des autres signes centraux).

Les critères suggestifs regroupent quant à eux à des symptômes fréquents mais moins spécifiques, pouvant suggérer une MCL en particulier s'ils persistent au cours du temps ou si plusieurs d'entre eux surviennent de façon concomitante. Parmi ces derniers, on peut citer notamment une sensibilité sévère aux neuroleptiques, des troubles neurovégétatifs (tels que la constipation ou l'hypotension orthostatique), une hyposmie, des troubles dépressifs, ou encore des idées délirantes récurrentes. Pour plus de détails, voir le tableau 3.

Bien qu'il n'existe actuellement aucun biomarqueur *in vivo* permettant la mise en évidence directe de la maladie, plusieurs biomarqueurs indirects permettent d'enrichir le diagnostic et ont été classés en tant qu'"indicatifs" ou "suggestifs". Les biomarqueurs indicatifs comprennent ainsi :

- Une réduction de la capture du transporteur de la dopamine dans les noyaux gris centraux, observable en tomographie d'émission monophotonique (TEMP) ou en TEP, comme l'illustre la figure 8. En TEMP, l'utilisation du <sup>123</sup>I-FP-CIT (ou <sup>123</sup>I-ioflupane ou DaTSCAN®), radiopharmaceutique ayant une affinité élevée pour les transporteurs présynaptiques de la dopamine, permet ainsi la mise en évidence d'une éventuelle atteinte de l'innervation nigro-striatale. Cet examen montre une bonne sensibilité (78%) et une très bonne spécificité (90%) pour distinguer la MCL de la MA [McKeith et al., 2007b] et s'avère donc utile face à un patient ne présentant pas ou peu de syndrome parkinsonien. Son utilité diagnostique a été confirmée à la fois au stade de démence [Barrou et al., 2014; O'Brien et al., 2014; Thomas et al., 2017] et plus récemment au stade

prodromal, mais avec une moindre sensibilité [(Thomas et al., 2019)]. Il ne permet en revanche pas de distinguer la MCL de la MP, puisque l'examen au DaTSCAN est également anormal dans cette dernière.



**Figure 8 - Scintigraphie au DaTSCAN dans la MA, la MCL et le vieillissement normal (T).** On observe une diminution de la fixation du traceur dans la MCL avec une localisation limitée au noyau caudé, comparativement au patient MA et au sujet sain âgé, qui affichent une fixation plus marquée et englobant le noyau caudé et le putamen. *Source : [McKeith et al., 2017], images du Dr Lowe, Mayo Clinic.*

- Une diminution de la recapture de la métaiodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) en scintigraphie myocardique. Ce second type de scintigraphie, utilisant un radiotracer analogue de la norépinéphrine, évalue l'intégrité de l'innervation sympathique cardiaque post-ganglionnaire. Similairement au DaTSCAN, il présente une utilité pour discriminer la MCL de la MA (sensibilité : 69%, spécificité : 87%) [Yoshita et al., 2015] mais pas de la MP, dans laquelle la captation cardiaque de la MIBG est également diminuée.
- La confirmation par polysomnographie des troubles du comportement en sommeil paradoxal.

Parmi les biomarqueurs dits suggestifs, moins spécifiques, figure notamment la relative préservation des structures du lobe temporal interne à l'examen d'IRM ou de tomodensitométrie.

En pratique, le diagnostic est posé selon le principe suivant : la présence d'au moins deux critères essentiels (avec ou sans présence de biomarqueurs indicatifs), ou d'un critère essentiel accompagné d'un ou plusieurs biomarqueurs indicatifs, permet le diagnostic de MCL probable. La présence d'un seul critère essentiel sans biomarqueur indicatif, ou inversement d'un ou plusieurs biomarqueurs indicatifs sans critère essentiel, conduit au diagnostic de MCL possible.

En complément, la présence d'une maladie physique, neurologique ou psychiatrique pouvant expliquer en partie le tableau clinique rend le diagnostic de MCL moins probable, ou peut suggérer une pathologie mixte.

Enfin, le diagnostic est également déterminé par l'enchaînement temporel des symptômes : on parle en effet de MCL lorsque la démence survient avant, en même temps ou moins d'un an après l'apparition des éléments de syndrome parkinsonien (lorsque ces derniers sont présents). Cela permet, notamment dans un contexte de recherche, de distinguer la MCL de la démence parkinsonienne, qui apparaît elle dans le contexte d'une maladie de Parkinson bien établie.

A l'heure actuelle, seule une analyse anatomo-pathologique réalisée en post-mortem permet de confirmer le diagnostic clinique.

Critères révisés pour le diagnostic clinique de la MCL probable et possible
<p><b>Critère essentiel</b> : la <b>démence</b>, définie comme un déclin progressif d'importance suffisante pour perturber les activités instrumentales de la vie quotidienne. Il n'existe pas forcément de déficit mnésique important ou persistant aux stades précoces, mais ce dernier s'affirme avec la progression de la maladie. Des troubles attentionnels, exécutifs et visuoperceptifs prononcés peuvent être présents et apparaître précocement.</p>
<p><b>Critères centraux</b> (les 3 premiers survenant précocement et persistant avec l'évolution de la MCL) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Fluctuations de la cognition</b> avec des variations importantes de l'attention et de la vigilance ;</li> <li>- <b>Hallucinations visuelles</b> récurrentes et détaillées ;</li> <li>- <b>Troubles du comportement en sommeil paradoxal</b>, susceptibles de précéder le déclin cognitif ;</li> <li>- <b>Un ou plusieurs éléments de parkinsonisme</b> : bradykinésie (correspondant à un ralentissement et une diminution de l'amplitude du mouvement), tremblement de repos, ou rigidité ;</li> </ul>
<p><b>Critères suggestifs</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilité sévère aux agents neuroleptiques ; - Instabilité posturale ; - Chutes répétées ;</li> <li>- Syncopes et absences de réaction passagères ; - Hypersomnie ; - Hyposmie ;</li> <li>- Dysfonction autonome sévère (ex. constipation, hypotension orthostatique, incontinence urinaire) ;</li> <li>- Hallucination dans d'autres modalités ; - Délire systématisé ; - Apathie ; - Anxiété ; - Dépression ;</li> </ul>
<p><b>Biomarqueurs indicatifs</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction de la capture du <b>transporteur de la dopamine</b> dans les noyaux gris centraux en TEP ou TEMP ;</li> <li>- Diminution de la recapture de la <sup>123</sup>iodine-MIBG en <b>scintigraphie myocardique</b> ;</li> <li>- Confirmation par <b>polysomnographie</b> des troubles du comportement en sommeil paradoxal ;</li> </ul>
<p><b>Biomarqueurs suggestifs</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Relative préservation du lobe temporal interne visible à l'IRM ou en tomодensitométrie ;</li> <li>- Hypoperfusion ou hypométabolisme dans les régions occipitales en TEP ou TEMP, et possible présence du signe de l'îlot cingulaire en TEP au FDG ;</li> <li>- Présence d'ondes lentes dans les régions postérieures en EEG, associée à des fluctuations périodiques dans les bandes de fréquences pré-alpha/thêta ;</li> </ul>
<p><u>Une MCL probable peut être diagnostiquée si</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Deux critères centraux ou plus sont présents, avec ou sans présence de biomarqueurs indicatifs ;</li> <li>b) Un critère central seulement est présent, mais associé à un ou plusieurs biomarqueurs indicatifs.</li> </ol> <p>Une MCL probable ne doit pas être diagnostiquée uniquement à partir des biomarqueurs.</p>
<p><u>Une MCL possible peut être diagnostiquée si</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Un seul critère central est présent, en l'absence de biomarqueur indicatif ;</li> <li>b) Un ou plusieurs biomarqueurs indicatifs sont présents mais en l'absence de critère central.</li> </ol>
<p>Le diagnostic de MCL est <b>moins probable</b> : en présence d'une maladie physique, neurologique ou psychiatrique pouvant expliquer en partie le tableau clinique ; ou si les signes parkinsoniens sont le seul critère central et surviennent seulement au stade de démence sévère.</p>
<p><b>Aspects temporels</b> : Une MCL doit être diagnostiquée lorsque la démence survient avant ou simultanément au parkinsonisme. Le terme de démence parkinsonienne est conseillé pour désigner une démence survenant dans le cadre d'une MP clairement établie. Dans le contexte de la recherche, la règle de 1 an entre la survenue de la démence et celle du parkinsonisme continue d'être recommandée.</p>

Tableau 3 - Critères révisés pour le diagnostic de la MCL, d'après McKeith et al. [2017].

## b. Marqueurs pathologiques dans le liquide céphalo-rachidien

En complément des biomarqueurs indicatifs et suggestifs précédemment cités, les efforts se concentrent actuellement sur le développement de marqueurs biochimiques qui permettraient l'identification de la maladie à partir d'analyses des fluides biologiques, tels que le liquide céphalo-rachidien (LCR). Le dosage des protéines A $\beta$ 42 et tau dans le LCR ayant prouvé son utilité diagnostique dans le cadre de la MA, un intérêt particulier a été porté au dosage de l'alpha-synucléine chez les patients MP et MCL.

Dans la MP, la majorité des études reportent une diminution du niveau d'alpha-synucléine totale (correspondant en majorité à des monomères) dans le LCR, qui permet de distinguer les patients des sujets sains ou présentant une tauopathie à l'échelle du groupe. Ce dosage ne permet cependant pas à lui seul un diagnostic efficace au niveau individuel [Simonsen et al., 2015; Eusebi et al., 2017]. Le dosage de l'alpha-synucléine sous forme oligomérique s'avère assez prometteur : cette dernière apparaît augmentée chez les patients MP comparés aux patients MA et aux sujets contrôles [Tokuda et al., 2010; Park et al., 2011; Compta et al., 2015], et montre une bonne sensibilité (89,3%) et spécificité (90,6%) pour le diagnostic [Tokuda et al., 2010].

Dans la MCL, la majorité des études (passées en revue par Lim et al. [2013] et Wang et al. [2015]) montrent une réduction du niveau d'alpha-synucléine totale dans le LCR en comparaison avec la MA, mais pas de différence significative par rapport aux sujets sains et aux patients MP. Quelques études présentent toutefois des résultats contradictoires tels qu'une absence de différence entre patients MCL et MA [Ohrfelt et al., 2009; Spies et al., 2009; Førlund et al., 2019], voire même une augmentation de l'alpha-synucléine totale dans la MCL comparée à la MA et aux sujets contrôles [Kapaki et al., 2013; Bougea et al., 2018]. L'interprétation des résultats est complexifiée par la présence fréquente d'une pathologie concomitante de type MA chez les patients MCL, et l'interaction possible entre l'alpha-synucléine et la pathologie amyloïde et tau [Jellinger and Attems, 2011]. Par ailleurs, les études en faveur d'une diminution de l'alpha-synucléine totale dans la MCL n'ont pas pu fournir de mesures de sensibilité et spécificité. La valeur diagnostique de ce dosage demande donc à être évaluée de manière plus approfondie. Enfin, à notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée au dosage de l'alpha-synucléine sous forme oligomérique dans la MCL.

Parmi les différents biomarqueurs de la pathologie de type Alzheimer mesurables dans le LCR (A $\beta$ 42, tau totale, tau phosphorylée sur la thréonine 181 -ou phospho-tau<sub>181</sub>-, et A $\beta$ 40), seul le niveau d'A $\beta$ 42 apparaît le plus souvent anormal dans la MCL comparée au vieillissement sain. Selon une revue réalisée par Bousiges & Blanc [2019], ce dosage est en effet diminué dans la majorité des études chez les patients MCL au stade de démence comparés aux sujets sains âgés. Il ne diffère en revanche pas significativement de celui des patients MA [Andreasen et al., 2001;

Tschampa et al., 2001; Vanderstichele et al., 2006; Kaerst et al., 2014]. D'autre part, une étude multicentrique incluant 375 patients MCL [Van Steenoven et al., 2016] indique qu'environ 25% de ces derniers peuvent présenter un profil de biomarqueurs du LCR similaire à celui de la MA (niveaux anormaux à la fois de l'A $\beta$ 42, de la tau totale et de la phospho-tau). Au stade prodromal de la MCL, la diminution du niveau d'A $\beta$ 42 par rapport aux sujets contrôles est très légère, ce qui suggère que cette anomalie s'accroît plus tardivement (entre le stade prodromal et le stade démence), contrairement à la MA dans laquelle le niveau d'A $\beta$ 42 est au plus bas dès les stades précoces [Bousiges et al., 2018].

Au stade de démence et en comparaison avec la MA, le niveau de phospho-tau<sub>181</sub> dans le LCR est augmenté chez les patients MA et permet de distinguer les deux groupes avec plus ou moins de sensibilité (75-94%) et spécificité (61-94%) selon les études [Vanderstichele et al., 2006; Koopman et al., 2009]. Une différence similaire est observée pour le niveau de tau totale, ce dosage présentant une sensibilité de 72-79% et une spécificité de 64-76% pour différencier MCL et MA [Gómez-Tortosa et al., 2003; Mollenhauer et al., 2005; Parnetti et al., 2008]. Enfin, le peu d'études ayant mesuré le niveau d'A $\beta$ 40 dans le LCR des patients MCL indiquent une diminution par rapport aux patients MA [Mollenhauer et al., 2005; Spies et al., 2010; Zhong et al., 2013; Bousiges et al., 2018] et montrent des résultats plus mitigés pour la comparaison avec les sujets sains âgés, avec des niveaux soit similaires entre les deux groupes [Mollenhauer et al., 2005; Spies et al., 2010; Zhong et al., 2013], soit diminués chez les patients MCL [Bousiges et al., 2016, 2018].

Enfin plusieurs études ayant comparé la MCL et la MP suggèrent une augmentation du niveau de tau totale ainsi qu'une diminution du niveau d'A $\beta$ 42 chez les patients MCL relativement aux patients MP avec et sans démence [Parnetti et al., 2008; Hall et al., 2012; Van Steenoven et al., 2016; Gmitterová et al., 2018].

De manière intéressante, Van Steenoven et al. [2016] et Paraskevas et al. [2019] soulignent le fait que les patients MCL présentant un profil d'atteinte de type MA au niveau du LCR sont le plus souvent des femmes, d'âge avancé, et présentent un déclin cognitif plus important que les patients MCL avec des marqueurs du LCR normaux.

En conclusion, les biomarqueurs de la pathologie de type Alzheimer dans le LCR présentent une utilité principalement pour améliorer le diagnostic différentiel entre la MCL, la MA et la MP. Une diminution pathologique de l'A $\beta$ 42 isolée peut évoquer une MCL mais ne constitue pas un marqueur spécifique et est beaucoup plus fréquemment observée dans la MA [Blennow et al., 2001].

### c. Evolution clinique

Il est aujourd'hui largement admis que les troubles cognitifs observés dans le cadre des pathologies neurodégénératives débutent bien avant le stade de démence. Plusieurs stades ont ainsi été définis pour permettre une description plus fine de leur évolution au cours du temps :

Le stade de trouble cognitif subjectif (subjective cognitive impairment ou SCI) tout d'abord, correspond à une première période durant laquelle le sujet se plaint de difficultés cognitives qui ne sont pas encore objectivables à l'aide de tests neuropsychologiques, et sont donc qualifiées de subjectives [Reisberg et al., 2008]. Vient ensuite le stade de trouble cognitif léger (de l'anglais *mild cognitive impairment* ou MCI, également appelé trouble neurocognitif léger selon le DSM-5, ou encore stade prodromal), durant lequel les déficits cognitifs deviennent apparents à l'examen neuropsychologique mais ne sont pas assez marqués pour impacter significativement la vie quotidienne du patient [Winblad et al., 2004]. Enfin, on parle de démence (ou trouble neurocognitif majeur selon le DSM-5) lorsque le déclin cognitif devient suffisamment important pour perturber les activités instrumentales et l'autonomie de la personne au quotidien.

Dans le cas de la MCL, le stade prodromal n'a commencé à être étudié que très récemment et demande encore à être caractérisé plus finement. Les seuls critères de diagnostic proposés actuellement pour ce stade sont ceux du DSM-5 [American Psychiatric Association, 2013] et sont quasiment identiques aux critères définis pour le stade de démence, à l'exception du critère central, dans lequel le terme de "trouble neurocognitif majeur" est remplacé par celui de "trouble neurocognitif léger", et des TCSP qui deviennent un critère suggestif et non plus central. Une réflexion a cependant été engagée au sein du consortium international sur la MCL et devrait aboutir prochainement à la publication de critères prodromaux plus spécifiques [McKeith et al., *soumis à The Lancet Neurology*].

En termes cliniques, les symptômes les plus prédictifs d'une évolution vers une MCL chez un sujet MCI semblent être la présence de signes extrapyramidaux légers, d'un trouble du comportement en sommeil paradoxal et de fluctuations [Cagnin et al., 2015; Marchand et al., 2017; Sadiq et al., 2017]. Le trouble du comportement en sommeil paradoxal est d'ailleurs susceptible de survenir de manière très précoce (parfois plusieurs années avant les premiers déficits cognitifs), et constitue donc un indicateur particulièrement pertinent pour le diagnostic [Fujishiro et al., 2015]. Enfin, les hallucinations visuelles, qui font aussi partie des symptômes centraux de la maladie, peuvent également être présentes mais de manière moins prépondérante qu'au stade de démence (elles concernent environ 29% des patients MCL prodromaux) [Donaghy et al., 2018b].

Sur le plan neuropsychologique, la MCL au stade prodromal se caractérise principalement par des troubles exécutifs, attentionnels (attention soutenue et divisée)

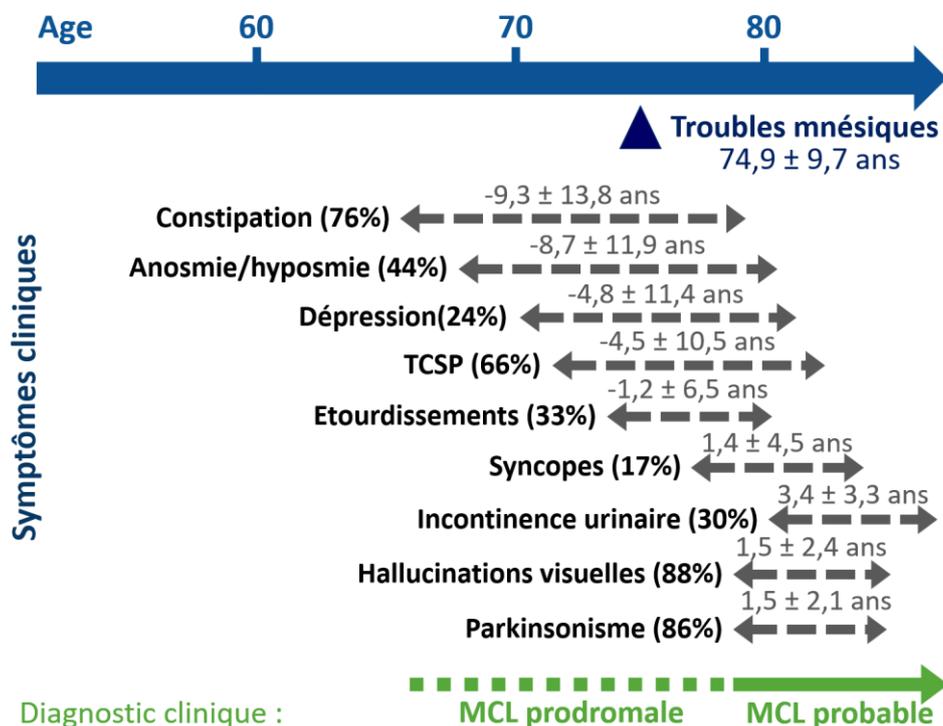
et neurovisuels (mémoire visuelle et habiletés visuoconstructives). Peuvent être présents également, mais dans une moindre mesure, des déficits en fluence verbale, habiletés visuospatiales et cognition sociale (théorie de l'esprit) [Kemp et al., 2017; Sadiq et al., 2017; Donaghy et al., 2018b]. Dans leur revue de littérature, Kemp et al. [Kemp et al., 2017b] soulignent la forte hétérogénéité des performances des patients MCL prodromaux à la plupart des tests cognitifs, se traduisant par des écarts-types importants. Cette hétérogénéité est particulièrement criante pour les aspects mnésiques, et permet la distinction de différents sous-types cognitifs chez les patients MCL prodromaux : MCI amnésique unidomaine, amnésique multidomaine, non-amnésique unidomaine et non-amnésique multidomaine. Le profil prédominant au travers des études disponibles semble être de type MCI non-amnésique [Molano et al., 2010; Ferman et al., 2013; Belden et al., 2015; Kemp et al., 2017]. Il est toutefois important de prendre en compte l'existence possible de troubles mnésiques chez une partie des patients. Ces déficits peuvent consister notamment en une atteinte légère de la mémoire à court terme et de la mémoire de travail (qui pourraient toutefois se rapporter à l'atteinte exécutive) mais aussi, chez certains patients sans MA co-occurrence, en des troubles du stockage en mémoire épisodique verbale. La proportion de ces patients au sein de la population MCL est estimée entre 20 et 33% [Ferman et al., 2013; Kemp et al., 2017].

En marge de ces changements cognitifs, les patients manifestent également toute une palette de troubles neurovégétatifs et neurosensoriels, qui bien que moins spécifiques (étant fréquents aussi dans la MP), peuvent également contribuer au diagnostic. La présence d'une constipation, hypersalivation, rhinorrhée, ou encore d'une hyposmie ou photophobie est de fait significativement plus fréquente dans la MCL prodromale que dans la MA prodromale ou le vieillissement normal [Chiba et al., 2012; Heitz et al., 2015]. D'autres perturbations liées au système autonome, telles que l'hypotension orthostatique asympathicotonique ou l'incontinence urinaire, sont également courantes chez les patients MCL prodromaux. La plupart de ces symptômes surviennent très précocement, précédant généralement de plusieurs années les premières difficultés cognitives (pour la constipation et l'hyposmie, le délai moyen peut s'étendre jusqu'à environ neuf ans) [Fujishiro et al., 2013].

Enfin, la phase prodromale de la MCL est parfois ponctuée par l'émergence de différents symptômes psychiatriques, qui sont susceptibles de brouiller le diagnostic. La dépression, l'anxiété ou encore l'apathie sont en effet significativement plus fréquents chez les patients MCL prodromaux que chez les patients MA prodromaux [Donaghy et al., 2018b]. La survenue fréquente d'épisodes dépressifs en amont des troubles cognitifs conduit d'ailleurs une partie des patients MCL à être considérés comme ayant une dépression majeure plutôt qu'une MCL, quand ils présentent en réalité les deux [Poewe, 2003; Takahashi et al., 2009]. Des idées délirantes sont également communément décrites par les aidants. Cette catégorie de symptômes revêt une importance particulière dans le contexte diagnostique, des études ayant montré que les cas de MCL présentant à l'autopsie une pathologie concomitante de

type MA (soit environ la moitié des cas de démence avec des corps de Lewy corticaux) peuvent débuter par un tableau clinique atypique, dominé soit par des signes de délire, soit par des symptômes psychotiques [McKeith et al., 2016]. Compte-tenu de la sensibilité sévère d'une partie des patients MCL aux neuroleptiques et autres psychotropes (susceptible d'entraîner une confusion, une grabatisation et, dans les cas les plus graves, le décès), la recherche de signes cliniques complémentaires indicateurs d'une MCL s'avère alors cruciale pour éviter une prise en charge inadaptée.

Au stade prodromal, la MCL peut donc débuter par des tableaux cliniques variés, combinant des symptômes subtiles et parfois peu spécifiques. Une bonne connaissance de la maladie et une recherche systématique de l'ensemble des manifestations possibles sont dès lors nécessaires pour établir le diagnostic. Ce dernier, très complexe à l'heure actuelle, devrait toutefois être facilité par la publication prochaine de critères prodromaux détaillés.



**Figure 9 - Exemple de chronologie d'apparition des symptômes cliniques dans une cohorte de 90 patients MCL.** La prévalence de chaque symptôme au sein de la cohorte est indiquée en pourcentage entre parenthèses. La durée séparant l'apparition du symptôme de l'âge moyen de survenue des premiers troubles mnésiques (ici 74,9±9,7) est indiquée par les flèches. Adapté d'après [Fujishiro et al., 2013].

Au stade de démence, même si le diagnostic différentiel demeure délicat, la symptomatologie de la MCL est mieux connue et se rapporte aux critères de McKeith que nous avons détaillés précédemment.

Le niveau cognitif global, estimé à partir du score à la Mini-Mental State Examination (MMSE), reste généralement assez stable au cours des premières années suivant le diagnostic de démence. Par la suite, le déclin cognitif progresse chez les patients MCL avec une rapidité similaire à celle observée dans la MA. Les cas de pathologies mixtes, en revanche, affichent une dégradation cognitive plus sévère [Abdelnour et al., 2016; Blanc et al., 2017].

Parmi les symptômes centraux de la maladie, les fluctuations, les TCSP et les signes parkinsoniens, souvent déjà installés, restent prédominants. Les hallucinations visuelles se font plus courantes qu'au stade prodromal et peuvent toucher jusqu'à 80% des patients MCL [McKeith et al., 2017].

Sur le plan neuropsychologique, le stade de démence se caractérise par une aggravation progressive des troubles attentionnels et exécutifs qui, complétés par un ralentissement cognitif, vont aboutir à l'émergence d'un syndrome sous-cortico-frontal. Les troubles neurovisuels sont également majorés, des perturbations visuoperceptives venant notamment s'ajouter aux troubles visuospatiaux et de mémoire visuelle initiaux [Collerton et al., 2003; Metzler-Baddeley, 2007; Kaufer & Tröster, 200)]. Enfin, les troubles mnésiques, qui ne sont pas toujours présents au stade prodromal, deviennent plus communs et plus marqués avec la progression de la maladie [McKeith et al., 2017].

#### d. Focus sur un symptôme-clé de la MCL : les fluctuations

Parmi les caractéristiques cliniques essentielles de la MCL, les fluctuations constituent un symptôme remarquable puisqu'à la fois omniprésent chez ces patients et très difficile à capturer d'un point de vue clinique et neurobiologique.

Définies comme des altérations spontanées et transitoires de la cognition accompagnées de variations prononcées de l'attention et de la vigilance, elles sont présentes chez 80 à 90% des patients MCL au stade de démence [McKeith 1992 et 2017] et forment un critère diagnostique-clé de la maladie. Elles sont par ailleurs présentes dès le stade prodromal mais avec une prévalence plus faible, 39 à 60% de patients MCL étant concernés selon les études [Cagnin et al., 2015; Donaghy et al., 2017].

Plus concrètement, les fluctuations se traduisent par des modifications marquées de l'état cognitif et du comportement des patients au cours du temps, avec une alternance entre d'une part des moments de faible performance cognitive pouvant parfois être associés à une confusion, une incohérence comportementale et/ou langagière, une somnolence diurne accrue, voire au plus haut degré des épisodes d'altération de la conscience ; et d'autre part des moments où le sujet retrouve un meilleur fonctionnement cognitif et fait preuve d'une plus grande lucidité [Ballard et al., 2001a, 2001b]. La fréquence et la durée de ces épisodes sont extrêmement variables à la fois

d'un patient à l'autre et chez une même personne, allant de l'échelle du mois à celle de la minute, voire de la seconde [McKeith et al., 1992, 1996].

Les fluctuations ne sont pas un symptôme spécifique à la MCL et peuvent être observées dans différents syndromes démentiels. On les retrouve notamment chez environ 20% des patients MA [Kolbeinsson & Jónsson, 1993; Robertsson et al., 1998; Ballard et al., 2002], 35 à 50% des patients avec démence vasculaire [Román et al., 1993] et 29% des patients avec démence parkinsonienne [Ballard et al., 2002]. Dans la MCL, elles se distinguent cependant par des aspects quantitatifs (notamment une prévalence et une sévérité plus importantes [Walker et al., 2000b] ainsi qu'une survenue précoce [McKeith et al., 2017]), mais également et principalement par leur expression clinique particulière. Les fluctuations observées chez les patients MCL sont en effet qualitativement très différentes de celles observées chez des patients MA [Bradshaw et al., 2004]. Chez ces derniers, les fluctuations s'apparentent en général à des épisodes de confusion d'émergence contextuelle (en lien avec la demande cognitive) et semblent liés aux troubles mnésiques. Les variations de l'état cognitif sont mineures et plutôt persistantes, se présentant sous la forme de "bons et mauvais jours". Chez les patients MCL en revanche, les fluctuations se traduisent plus volontiers par des interruptions du flux attentionnel et/ou de vigilance, durant lesquelles la personne se désengage des conversations ou activités cognitives en cours. A titre d'exemple, dans des questionnaires recueillis par Bradshaw et al. [2004] les aidants de patients MCL décrivent le phénomène dans les termes suivants : "*Il déconnecte en quelque sorte et ne répond plus*", "*Il se détache, il est à côté de la plaque*", "*Il semble songeur, regarde autour de lui et ne sait pas ce qu'il fait*", ou encore "*Elle a des absences passagères et ne peut pas se concentrer correctement*". Chez ces patients, les fluctuations surviennent de manière spontanée et semblent peu influencées par des facteurs contextuels. Par ailleurs les performances cognitives varient avec une amplitude importante et suivent des états plus transitoires.

Si les fluctuations ont un impact évident sur la qualité de vie et l'autonomie des patients [Ballard et al., 2001b], elles majorent également considérablement le fardeau des aidants. Le caractère imprévisible de l'état cognitif et du niveau de vigilance du patient d'un moment à un autre rend très difficile l'anticipation de ses besoins et l'organisation de la vie quotidienne. Les aidants présentent un niveau de stress significativement plus important que celui des aidants de patients MA, et les fluctuations figurent parmi les facteurs objectifs comme prédicteurs de ce niveau de stress [Lee et al., 2013]. Une autre répercussion de ce symptôme est l'aspect mouvant du tableau clinique et des performances aux tests neuropsychologiques, qui rend difficile non seulement le diagnostic initial du patient [Cummings, 2004; McKeith et al., 2005] mais également le suivi ultérieur de son évolution et l'évaluation de l'effet des traitements symptomatiques proposés.

Le symptôme en lui-même est souvent difficile à identifier à l'aide d'une simple anamnèse. Les patients ou aidants le rapportent rarement de manière spontanée et la fiabilité inter-évaluateurs apparaît assez faible parmi les soignants [McKeith et al.,

2005]. Plusieurs questionnaires et entretiens structurés (n'étant toutefois pas spécifiques à la MCL) ont donc été développés à l'intention des patients et de leurs aidants : la *Clinician Assessment of Fluctuations* (CAF) et la *One Day Fluctuation Assessment Scale* [Walker et al., 2000a], la *Mayo Clinic Fluctuation Scale* [Ferman et al., 2004], le *Cognitive Fluctuation Inventory* [Hashimoto et al., 2014] et enfin la *Dementia Cognitive Fluctuation Scale* [Lee et al., 2014]. Ces échelles sont assez rapides à administrer (environ 5-10mn), mais présentent l'inconvénient de se baser sur les informations subjectives données par le patient ou par les aidants. Par ailleurs les valeurs-seuils de cotation de ces tests ont été déterminées à partir de cohortes au stade de démence et sont probablement peu adaptées pour les patients au stade prodromal. Alternativement et bien qu'il n'existe pas de biomarqueur validé pour détecter les fluctuations, il semble également possible de détecter ce symptôme en mesurant la variabilité des performances attentionnelles et du temps de réaction des patients au cours de tâches répétées administrées par ordinateur [Walker et al., 2000b].

D'un point de vue neurobiologique, les mécanismes sous-tendant les fluctuations sont encore assez opaques, notamment parce qu'il s'agit d'un symptôme complexe englobant à la fois des aspects cognitifs et des aspects de vigilance. Leur caractère transitoire et réversible suggère des processus physiopathologiques sous-jacents distincts de ceux responsables du déclin cognitif. Plusieurs hypothèses explicatives, passées en revue par O'Dowd et al. [2019], sont actuellement envisagées :

- La première hypothèse envisage les fluctuations comme résultant d'une perturbation des processus attentionnels chez les patients MCL.

Ces troubles attentionnels pourraient eux-mêmes résulter de différents mécanismes étiologiques. Le premier d'entre eux est l'atteinte spécifique du système cholinergique caractérisant la MCL (que nous détaillons en section II.3.b). Certaines structures au sein de ce système, telles que les noyaux cholinergiques du prosencéphale basal, sont en effet connues pour leur rôle important dans le traitement et la modulation des signaux attentionnels ascendants ("bottom-up") [Liu et al., 2015]. Une étude en IRM structurale [Colloby et al., 2017], mais également des analyses lésionnelles dans le cadre de modèles murins [Cyr et al., 2015], ainsi que des essais thérapeutiques portant sur les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase [Mori et al., 2012; Kazui et al., 2017], suggèrent un lien entre dysfonction cholinergique et fluctuations dans la MCL. Par ailleurs le thalamus, structure participant au système cholinergique et impliquée dans des mécanismes de conscience et dans le traitement attentionnel des stimuli saillants [Henderson et al., 2002; Rüb et al., 2002; Uddin, 2015] présente chez les patients MCL des altérations structurales [Watson et al., 2017] et neurochimiques [Pimlott et al., 2006; Delli Pizzi et al., 2015b] dont certaines apparaissent corrélées à la sévérité des fluctuations.

Un autre phénomène susceptible de sous-tendre les déficits attentionnels, et donc de participer à l'émergence des fluctuations, sont les perturbations d'activité et/ou de connectivité au sein de réseaux fonctionnels cérébraux à large échelle susceptibles de moduler les performances cognitives et attentionnelles, tels que le réseau par défaut ou les réseaux fronto-pariétaux (résultats détaillés en section II.2.b). Une perturbation des interactions entre ces différents réseaux constitue également une hypothèse vraisemblable.

- Une seconde hypothèse consiste plutôt à considérer les fluctuations comme la conséquence de troubles de la vigilance et de l'éveil. Les patients MCL présentent en effet des TCSP dont la présence est corrélée aux fluctuations [Escandon et al., 2010; Cagnin et al., 2015], ainsi que des épisodes fréquents de somnolence diurne [McKeith et al., 2017] qui sont d'ailleurs interrogés dans le questionnaire de la *Mayo Clinic Fluctuations Scale* [Ferman et al., 2004]. Cagnin et al. [2016] mettent également en évidence des troubles du rythme veille/sommeil et suggèrent que les différentes perturbations du sommeil et les fluctuations observées dans la MCL pourraient s'exacerber mutuellement. Cependant d'autres études [Bliwise et al., 2014; Ferman et al., 2014] n'ont pas montré de corrélation entre les résultats en polysomnographie et aux tests de délai d'endormissement et les scores de fluctuations cognitives, et postulent que les aspects attentionnels/cognitifs et les aspects d'éveil et vigilance des fluctuations pourraient constituer des phénomènes distincts.

(Remarque : On notera que le terme de "vigilance", notamment en français, peut désigner à la fois à un état d'attention soutenue et un degré d'éveil sur le continuum veille-sommeil [Oken et al., 2006]. Les études anglophones suscitées emploient le terme "alertness" et se réfèrent donc plutôt à la vigilance dans sa dimension d'éveil).

Bien que les techniques récentes de neuroimagerie et neurophysiologie aient fourni certains éléments de compréhension quant aux bases cérébrales des fluctuations, ces deux principales hypothèses sont encore mal explorées et se voient limitées par un manque de consensus en termes de résultats. Par ailleurs, des études sont requises pour investiguer d'autres mécanismes potentiels faisant l'objet de moins d'attention, notamment l'implication d'autres systèmes de neurotransmission (tels que les systèmes noradrénergique et dopaminergique), ou encore le lien avec la synaptopathie [O'Dowd et al., 2019].

En somme, les fluctuations constituent donc à la fois un des signes cliniques les plus typiques de la MCL et son aspect le moins bien compris. Une meilleure caractérisation de ce symptôme, notamment à l'aide des techniques de neuroimagerie, représenterait un apport majeur pour l'amélioration du diagnostic et de la prise en charge de la maladie.

## II. Imagerie cérébrale de la MCL

Dans la MCL, différents marqueurs paracliniques ont été intégrés aux critères diagnostiques révisés et permettent une amélioration significative du diagnostic différentiel avec la MA et la MP, face un tableau clinique complexe et fluctuant. Au-delà de cet apport pour l'identification précoce des patients, les techniques de neuroimagerie actuelles permettent surtout une meilleure caractérisation in vivo des perturbations structurelles et fonctionnelles associées à la maladie, et améliorent notre compréhension des processus neurobiologiques sous-jacents à ces changements. Ce faisant, elles contribuent à la fois à l'amélioration de la prise en charge symptomatique des patients et au développement de futures cibles thérapeutiques.

Dans cette seconde partie, nous exposerons les principaux résultats d'imagerie cérébrale de la MCL ainsi que leur apport quant à la compréhension de la maladie et sa distinction par rapport à la MA et la MP. Nous nous intéressons tout d'abord aux aspects structurels, principalement par le biais de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), puis aux aspects fonctionnels au travers de différentes modalités telles que la scintigraphie, l'IRM fonctionnelle ou encore l'EEG. Enfin, nous présenterons les données d'imagerie à l'échelle moléculaire.

### 1. Imagerie structurelle

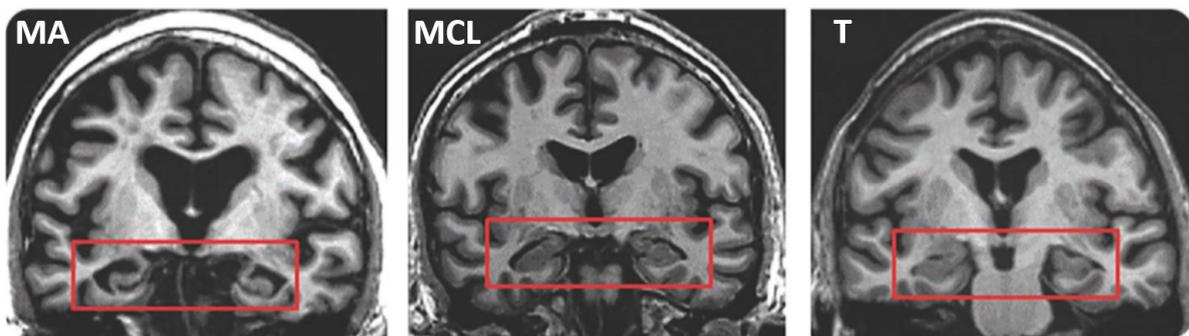
La large palette de séquences d'IRM actuellement disponibles permet de visualiser différents types de modifications structurelles cérébrales fréquemment associées aux pathologies neurodégénératives cognitives, telles que la perte de matière grise, la présence de lésions vasculaires, des altérations au niveau des faisceaux de substance blanche ou encore des modifications de certaines propriétés physiques des tissus à l'échelle microstructurelle.

#### a. Diminution de matière grise

La diminution de la quantité de matière grise peut être évaluée dans des régions d'intérêt ou à l'échelle du cerveau entier au moyen d'analyses de surface, d'épaisseur corticale ou de volume, réalisées à partir d'images IRM pondérées en T1.

L'atrophie corticale reportée dans la MCL présente certaines similarités avec celle observée dans le cadre de la MA en termes de pattern, mais elle apparaît globalement moins prononcée et moins diffuse, et se distingue surtout par une relative préservation du lobe temporal médian [Watson & Colloby, 2016; Balážová et al., 2019].

L'absence d'atrophie ou la présence chez certains patients d'une atrophie très légère au niveau du lobe temporal médian en comparaison avec les patients MA, illustrée par la figure 10, constitue une caractéristique retrouvée de manière constante chez les patients MCL d'une étude à l'autre, et a donc été définie en tant que biomarqueur suggestif pour le diagnostic de la maladie [McKeith et al., 2017]. Ce marqueur, objectivable par IRM ou tomographie par émission de positons, permet de distinguer la MCL de la MA avec une bonne spécificité (68-81%), mais présente en revanche une sensibilité assez faible (46-64%) [Harper et al., 2016; Shimizu et al., 2017b]. Il ne peut donc pas être utilisé de façon isolée dans un contexte de diagnostic individuel. D'un point de vue causal, il a été montré que l'atrophie du lobe temporal médian et de l'hippocampe chez les patients MA et MCL est significativement corrélée à la sévérité de la pathologie de type MA, mais pas au pourcentage de corps de Lewy présents dans cette structure [Burton et al., 2009; Kantarci et al., 2012a]. L'atrophie corticale progresse d'ailleurs de manière plus rapide chez les patients présentant un diagnostic mixte MCL/MA que chez ceux portant un diagnostic de MCL "pure" [Nedelska et al., 2015]. Du fait de ces observations, la relative préservation du lobe temporal médian ne forme donc pas un critère adapté pour l'identification de la MCL dans un contexte de pathologie MCL-MA concomitante.



**Figure 10 - Comparaison de l'atrophie du lobe temporal médian chez un patient MA, un patient MCL et un sujet sain (T) sur une IRM pondérée en T1 présentée en coupe coronale. On note une relative préservation du lobe temporal médian chez le patient MCL, avec un volume équivalent à celui du sujet contrôle, tandis que l'atrophie est flagrante chez le patient MA. Source : [McKeith et al., 2017].**

Concernant les autres régions corticales, en comparaison avec des sujets sains âgés, les patients MCL présentent une diminution de l'épaisseur corticale au niveau de la jonction pariéto-temporale droite, ainsi que des cortex temporal postérieur, insulaire, cingulaire, orbitofrontal et latéral occipital [Blanc et al., 2015]. Une méta-analyse réalisée par Zhong et al. [Zhong et al., 2014] regroupant 7 études en morphométrie basée sur le voxel (VBM), pour un total de 218 patients MCL, montre également une concordance des résultats en faveur d'une perte de matière grise au niveau des cortex temporal et insulaire du côté droit, et du noyau lenticulaire et cortex insulaire du côté gauche. De façon intéressante, l'atrophie insulaire semble survenir très précocement : les patients MCL au stade prodromal présentent déjà une perte de matière grise au niveau des insulas bilatérales et du cortex cingulaire antérieur droit par rapport à des sujets sains âgés [Blanc et al., 2016a; Roquet et al., 2017], et montrent également une

atrophie plus marquée que les patients MA prodromaux au niveau de l'insula antérieure droite [Blanc et al., 2015]. Ces modifications structurales sont illustrées par la figure 11.

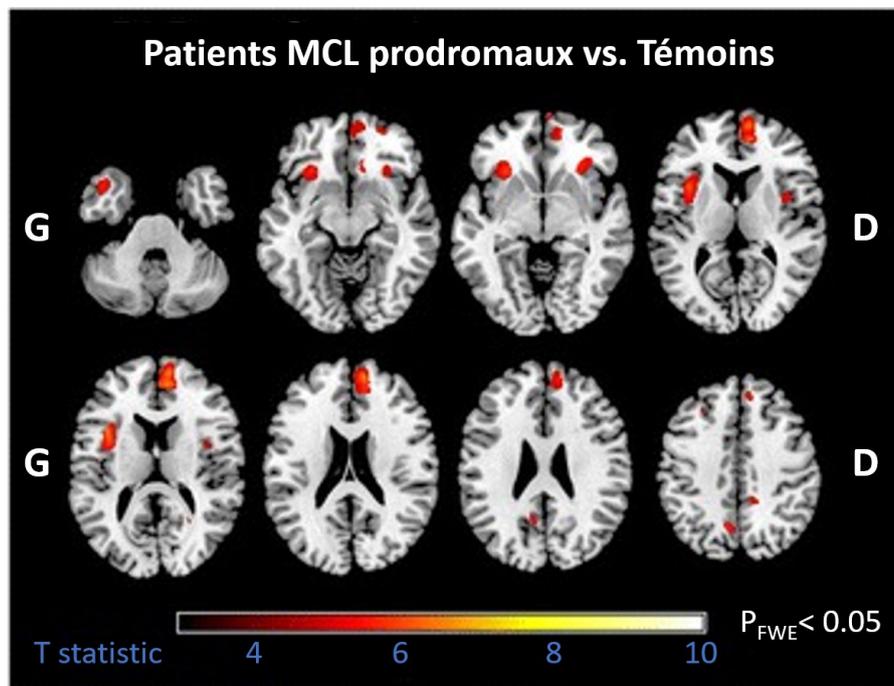


Figure 11 - Zones de perte significative de matière grise chez des patients MCL au stade prodromal comparés à des sujets sains âgés. Les résultats sont superposés sur une image anatomique de référence pondérée en T1, en vue axiale. G : gauche, D : droite, FWE : family-wise error. D'après [Blanc et al., 2016a].

Les cortex insulaire et cingulaire antérieur ont en commun la particularité de comporter des neurones de Von Economo, larges neurones de projection à morphologie bipolaire présents exclusivement dans la couche V de ces deux régions corticales, chez l'humain et chez quelques grands mammifères [Allman et al., 2011]. Bien que leur rôle ne soit pas encore clairement élucidé, il semblerait que ces cellules interviennent dans l'évaluation rapide de situations comportementales complexes [Allman et al., 2005, 2011] et participent au réseau de saillance [Cauda et al., 2013]. L'atrophie précoce dans ces régions est donc susceptible de jouer un rôle dans l'émergence des troubles attentionnels et des fluctuations observés chez les patients MCL [O'Dowd et al., 2019].

Toujours au niveau cortical, mais comparés cette fois à différents groupes de patients déments présentant un profil pathologiquement confirmé de type MA, TDP43 ou tauopathie, les patients MCL présentent une atrophie globale moins importante que tous les autres groupes, à l'exception d'une perte de volume légèrement plus marquée au niveau des gyri précentral et postcentral, du précunéus et du cervelet [Harper et al., 2017]. (Cette diminution légère ne survit cependant pas à une correction pour comparaisons multiples de type family-wise error (FWE)). Une étude de Watson et al. [2015] confirme le caractère plus focal de la perte de matière grise dans la MCL par

rapport à la MA et met en évidence des diminutions de l'épaisseur corticale localisées principalement au niveau des régions postérieures (cortex pariétal inférieur, cortex cingulaire postérieur et gyrus fusiforme), différant du pattern d'atteinte temporal et pariétal observé chez les patients MA.

Un certain nombre de travaux, relevés par Balazova et al. [2019], se sont aussi intéressés à comparer l'atrophie corticale entre MCL et démence parkinsonienne. Les résultats sont assez hétérogènes : certaines études reportent une atrophie corticale globalement plus importante chez patients MCL que chez les patients MP avec une démence de sévérité similaire, les différences concernant principalement les cortex pariétal et occipital [Lee et al., 2010; Watson et al., 2012b; Borroni et al., 2015], ainsi que l'aire prémotrice droite et le gyrus frontal inférieur droit [Sanchez-Castaneda et al., 2009]. A l'inverse, Burton et al. [2004] ne relèvent aucune différence significative de volume de matière grise entre les deux groupes, et Peraza et al. [2015b] décrivent une atrophie plus marquée au niveau du cortex moteur bilatéral et du précunéus chez les patients avec démence parkinsonienne comparés aux patients MCL.

S'agissant des régions sous-corticales, l'atrophie est reportée dans la plupart des études comme étant plus importante chez les patients MCL que chez les patients MA et les sujets âgés sains. Les structures concernées comprennent le thalamus [Shimizu et al., 2008], le striatum [Cousins et al., 2003; Sarro et al., 2016; Watson et al., 2016b] et le tronc cérébral [Whitwell et al., 2007; Watson et al., 2016b]. La région du prosencéphale basal apparaît similairement atrophiée dans la MCL et la MA [Grothe et al., 2014; Colloby et al., 2017], à l'exception de la substantia innominata qui selon une étude [Whitwell et al., 2007] montrerait une perte de matière grise plus importante chez les patients MA. La comparaison avec la MP est, là encore, moins évidente : certaines données indiquent une atrophie plus importante du striatum et du pallidum dans la MCL par rapport à la démence parkinsonienne [Lee et al., 2010; Gazzina et al., 2016], tandis que d'autres concluent à une atteinte similaire des régions subcorticales (et en particulier du noyau caudé) entre ces deux groupes, qui serait par ailleurs supérieure à celle observée chez les patients MP sans troubles cognitifs [Borroni et al., 2015].

Ces résultats d'imagerie in vivo sont cohérents avec les changements neuropathologiques classiquement décrits dans ces régions chez les sujets MCL [McKeith et al., 2017]. On notera toutefois que du point de vue de l'imagerie, les modifications structurelles ne sont pas le type de perturbations prédominant au sein des structures sous-corticales, qui semblent davantage affectées sur le plan fonctionnel (ces modifications fonctionnelles seront détaillées dans une section spécifique).

Enfin en termes d'évolution, il a été établi que l'atrophie cérébrale chez les patients MCL progresse à une vitesse plus faible que chez les patients MA (excepté bien sûr en cas de pathologie mixte) et, selon les études, à une vitesse similaire ou

légèrement plus élevée que chez les sujets sains âgés [O'Brien et al., 2001; Mak et al., 2015; Nedelska et al., 2015].

En conclusion, la MCL se caractérise du point de vue structurel par une perte de matière grise moins importante, plus focale et de progression plus lente que dans la MA, épargnant de manière relative le lobe temporal médian par rapport à cette dernière. La présence d'une atrophie marquée au niveau de cette région chez un patient présentant des symptômes cliniques de type MCL est donc susceptible d'indiquer une pathologie mixte MCL-MA. A l'échelle du groupe, la MCL semble se distinguer par un pattern d'atteinte spécifique impliquant notamment l'insula, qui est touchée dès les stades précoces, ainsi que les noyaux gris centraux. Ce profil, même s'il ne permet pas à lui seul d'identifier les cas de MCL à l'échelle individuelle, constitue néanmoins un élément indicatif pertinent à prendre en compte dans le cadre diagnostique.

## b. Lésions vasculaires

Les lésions vasculaires sont une caractéristique neuropathologique fréquemment observée à la fois dans le vieillissement normal et dans le contexte de la démence. Dans différentes pathologies neurodégénératives telles que la MA ou encore la démence frontotemporale, les modifications vasculaires sont susceptibles d'encourager les perturbations cérébrales structurelles et fonctionnelles liées à la protéinopathie, et donc de participer à l'étiologie du syndrome démentiel [Villeneuve et al., 2014; Raz et al., 2016]. Les hypersignaux de la substance blanche (HSB) constituent des indicateurs de pathologie cérébrovasculaire, visualisables à l'aide de séquences IRM pondérées en T2, et notamment la séquence "Fluid Attenuated Inversion Recovery" ou FLAIR (qui permet une suppression du signal des liquides). Les HSB peuvent refléter des changements physiologiques variés tels que des lésions ischémiques, une démyélinisation, des dégâts sur les parois de petits vaisseaux, de la gliose ou encore des ruptures de la barrière hémato-encéphalique [Raz et al., 2012]. Les microsaignements constituent un autre marqueur et sont quant à eux plus facilement détectables avec des séquences pondérées en T2\*. Ils se présentent sous la forme d'hyposignaux focaux arrondis, souvent périvasculaires, et traduisent une accumulation de macrophages contenant de l'hémosidérine (interprétée comme une séquelle de saignement de faible abondance) [Shams et al., 2015].

Les données de la littérature concernant la pathologie vasculaire dans la MCL sont assez hétérogènes, surtout en ce qui concerne les HSB. Pour commencer, leur prévalence n'est pas clairement établie, la plupart des travaux s'intéressant plutôt à analyser la densité de ce type de lésions. Dans la majorité des études, la densité de HSB apparaît globalement plus sévère chez les patients MCL que chez les sujets sains âgés. La comparaison avec d'autres syndromes démentiels est en revanche plus délicate : certains auteurs reportent chez les patients MCL une quantité de HSB similaire à celle observée dans la MA et supérieure à celle retrouvée chez les patients

MP avec démence [Barber et al., 2000; Oppedal et al., 2012; Joki et al., 2018], tandis que pour d'autres, les HSB sont plus nombreuses chez les patients MA que chez les patients MCL et MP avec démence [Burton et al., 2006]. Enfin Sarro et al. [2017] décrivent un volume de HSB plus important chez les patients MCL que chez les patients MA mais uniquement au niveau des régions occipitales et périventriculaires postérieures. Il est donc difficile de dégager une conclusion nette, même si les études en faveur d'une sévérité d'atteinte similaire entre MCL et MA semblent plus nombreuses.

Concernant les microsaignements, la prévalence apparaît similaire entre les patients MCL et les patients MA [Mendes et al., *en révision*; Fukui et al., 2013; Gungor et al., 2015], et plus importante chez les patients MCL que chez les patients MP avec démence [Kim et al., 2015]. En termes de sévérité, Fukui et al. [2013] reportent une quantité plus importante de microsaignements dans toutes les régions cérébrales chez les patients MCL comparés aux patients MA, excepté au niveau occipital où l'atteinte est plus marquée chez les patients MA. Les résultats Gungor et al. [2015] ne corroborent pas cette observation, et montrent une quantité de lésions occipitales équivalente entre MCL et MA. Par ailleurs, ils soulignent à l'inverse une densité de microsaignements plus sévère chez les patients MA dans les régions pariétales, temporales et sous-tentorielles (cervelet et tronc cérébral). Dans les deux groupes de patients, les régions occipitales constituent par ailleurs la zone où la densité de ce type de lésions est la plus importante comparativement au reste du cerveau, ce qui suggère localement une vulnérabilité particulière et d'éventuels mécanismes physiopathologiques communs aux deux maladies.

La contribution des lésions vasculaires à la clinique de la MCL est encore mal connue. Chez ces patients, la densité des HSB n'apparaît pas associée à la présence des symptômes centraux de la MCL (fluctuations, hallucinations visuelles, parkinsonisme) [Mendes et al., *en révision*; Sarro et al., 2017] mais est en revanche positivement corrélée à l'atrophie du lobe temporal médian [Joki et al., 2018], ce qui suggère d'après les auteurs que ces lésions pourraient davantage être liées à la pathologie concomitante de type Alzheimer qu'à des changements cérébrovasculaires athérosclérotiques au niveau local. Enfin, dans quelques études uniquement, la densité des microsaignements cérébraux [Fukui et al., 2013] et la quantité de HSB au niveau des voies cholinergiques [Park et al., 2015] se trouvent positivement corrélées à la sévérité des troubles cognitifs des patients MCL.

### c. Imagerie de diffusion

L'IRM de diffusion permet d'investiguer in vivo l'intégrité des tissus cérébraux et notamment de la matière blanche, à l'échelle microstructurelle, en s'appuyant sur les propriétés de diffusion des molécules d'eau [Le Bihan et al., 2001]. La diffusion, libre ou restreinte, anisotrope ou isotrope, de ces molécules apporte en effet une

information indirecte sur la structure de leur environnement tissulaire. Dans la substance blanche, les molécules d'eau présentent par exemple une diffusion plus rapide dans la direction parallèle aux fibres axonales que dans la direction perpendiculaire à celles-ci. La technique plus spécifique d'IRM du tenseur de diffusion (*diffusion tensor imaging* ou DTI) permet de caractériser la direction de diffusion principale à l'intérieur de chaque voxel d'une image de cerveau, et également de représenter très précisément le trajet en trois dimensions des fibres axonales à l'intérieur de la substance blanche (méthode de tractographie).

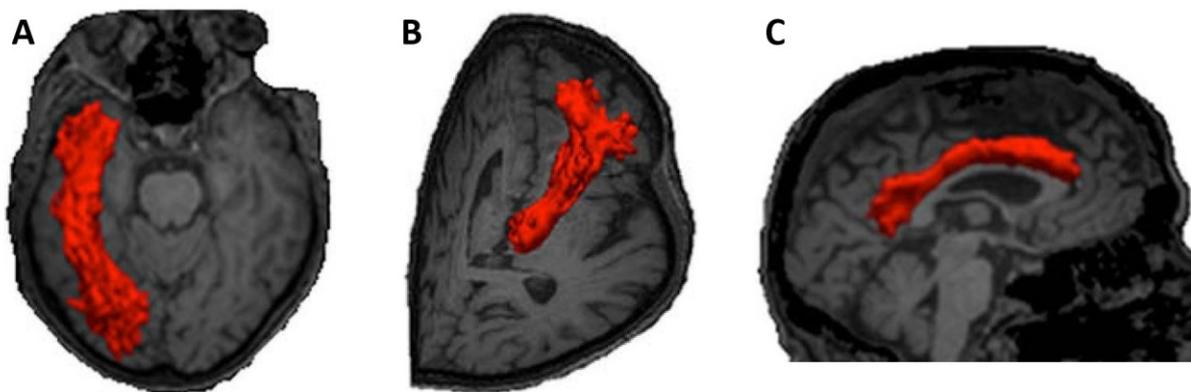
Les paramètres utilisés pour caractériser cette diffusion sont la fraction d'anisotropie ou FA, qui correspond à la fraction du tenseur imputable à la diffusion anisotrope, la diffusivité moyenne ou DM (amplitude moyenne de la diffusion dans toutes les directions), la diffusivité axiale ou DA (amplitude de la diffusion dans la direction parallèle à celle des fibres) et enfin la diffusivité radiale ou DR (amplitude de la diffusion dans la direction perpendiculaire à celle des fibres). Les modifications de ces paramètres sont complexes à interpréter en termes cliniques, car elles peuvent refléter différents phénomènes physiologiques. Ainsi, une augmentation de la DM (et une diminution de FA correspondante) est le plus souvent interprétée comme une perte d'intégrité des fibres de substance blanche, qui pourrait être sous-tendue par une dégénérescence axonale ou une démyélinisation.

Différentes études ont évalué l'intégrité de la substance blanche dans la MCL à l'aide du DTI. Bien que les résultats soient assez variables, il apparaît tout d'abord que les patients MCL présentent des modifications de diffusion localisées principalement dans les régions pariéto-occipitales, contrastant avec le pattern plus étendu et l'atteinte marquée du lobe temporal médial et des régions limbiques observés dans la MA [Mak et al., 2014; Amlien & Fjell, 2014]. Les perturbations de la substance blanche pariéto-occipitale dans la MCL sont par ailleurs indépendantes de la sévérité de la pathologie amyloïde fréquemment présente chez ces patients [Nedelska et al., 2015].

En dehors des régions pariéto-occipitales, deux études [Ota et al., 2009; Kantarci et al., 2010] ont également mis en évidence chez les patients MCL comparés à des sujets contrôles une réduction de la FA et une augmentation de la MD au niveau du faisceau longitudinal inférieur (qui relie les régions visuelles du cortex occipital postérieur à la partie antérieure du lobe temporal), ainsi que dans l'amygdale. Sur le plan comportemental, les anomalies de diffusion dans ces deux structures sont corrélées respectivement à la présence d'hallucinations visuelles et à la sévérité du syndrome parkinsonien.

Plus récemment, Delli Pizzi et al. [2015a] ont confirmé l'atteinte du faisceau longitudinal inférieur chez les patients MCL et ont d'autre part constaté des perturbations des paramètres de diffusion au niveau de plusieurs autres faisceaux de substance blanche, représentés sur la figure 12 : la radiation thalamique antérieure droite, qui connecte les noyaux dorso-médians du thalamus au cortex préfrontal, et la

portion supérieure du cingulum (cingulum-cingulate gyrus bundle ou supracallosal bundle), reliant le cortex frontal médian et le cortex cingulaire antérieur au cortex cingulaire postérieur. Le premier faisceau sous-tend des processus relatifs à la conscience et à la vigilance, tandis que le second est plutôt impliqué dans des processus de régulation attentionnelle. La perte d'intégrité de ces voies de substance blanche pourrait donc concorder avec le tableau clinique des patients MCL, même si les auteurs de l'étude n'ont pas établi de corrélation significative entre ces atteintes et les scores aux différents tests comportementaux.



**Figure 12 - Faisceaux de substance blanche présentant des perturbations de diffusion chez les patients MCL comparés aux sujets sains âgés.** A) Faisceau longitudinal inférieur droit, B) radiation thalamique antérieure droite, C) portion supérieure du cingulum droit. D'après [Delli Pizzi et al., 2015].

D'un point de vue longitudinal, on n'observe pas de différence significative dans l'évolution des paramètres de DTI entre patients MCL et sujets âgés sains, alors que chez les patients MA les anomalies progressent de manière plus marquée par rapport aux sujets contrôles (et par rapport aux patients MCL pour certaines zones pariétales et temporales uniquement) [Firbank et al., 2016]. Ces résultats suggèrent que dans la MA la substance blanche se détériore progressivement avec l'évolution de la maladie, alors que dans la MCL les perturbations apparaîtraient relativement précocement et évolueraient peu par la suite.

Pour finir, il est intéressant de noter qu'en parallèle des modifications microstructurelles en DTI évoquées dans cette partie, les patients MCL ne présentent pas d'atrophie de la substance blanche globale ou focale [Harper et al., 2017].

#### d. IRM cérébrale quantitative

Contrairement à l'IRM conventionnelle qui permet l'acquisition d'images dites "pondérées" en certains paramètres (T1, T2, densité de protons) et l'obtention d'un signal relatif, l'IRM quantitative consiste à quantifier la valeur absolue d'un seul paramètre physique d'intérêt (tel que la relaxivité T1 ou T2, la susceptibilité

magnétique, la fraction de protons liés à des macromolécules, ou encore différents paramètres de diffusion). L'image obtenue correspond donc à une cartographie des valeurs ce paramètre au sein d'un tissu biologique.

L'intérêt majeur de cette technique est qu'elle permet de détecter des modifications à l'échelle microstructurale, et donc de mettre en évidence des perturbations plus subtiles que celles objectivées par les analyses volumétriques conventionnelles (par exemple dans des régions n'apparaissant pas significativement atrophiées, mais susceptibles d'être le siège de modifications pathologiques). De telles observations peuvent s'avérer particulièrement intéressantes pour l'étude du stade prodromal des maladies neurodégénératives.

En dehors des analyses de diffusion, l'IRM quantitative a été très peu utilisée dans le cadre de la MCL. La seule étude disponible à notre connaissance est celle de Su et al. [2015], dans laquelle les auteurs se sont intéressés à la relaxivité longitudinale ( $qT1$ ) et la relaxivité transversale ( $qT2$ ) au sein de la substance grise chez des sujets MCL comparés à des sujets sains âgés. Ils reportent des modifications de ces paramètres principalement au niveau des régions pariéto-temporales postérieures et des noyaux gris centraux chez les patients MCL. Plus précisément, ces derniers présentent une diminution du  $qT1$  dans les lobes temporaux bilatéraux, le lobe pariétal droit, le putamen, le noyau caudé et l'amygdale gauches, ainsi que l'hippocampe gauche. En parallèle, le  $qT2$  est diminué dans le putamen gauche et augmenté au niveau du précunéus.

L'interprétation de ces résultats en termes neurobiologiques est complexe : le  $qT1$  et le  $qT2$  étant des paramètres multi-déterminés, ils pourraient refléter des processus divers tels que par exemple une démyélinisation, de l'inflammation ou encore une diminution du taux de fer. Les modifications microstructurelles concernent néanmoins des régions assez cohérentes au regard des aspects pathologiques connus dans la MCL, et ne coïncident pas avec le pattern d'atrophie de la substance grise également évalué chez ces patients, ce qui suggèrent qu'elles ne sont pas expliquées par la perte neuronale. Les auteurs montrent par ailleurs différentes corrélations avec des variables comportementales : les valeurs de  $qT1$  dans le lobe temporal moyen et le putamen apparaissent ainsi positivement corrélés aux scores en fonctions exécutives, et celles mesurées dans l'hippocampe et l'amygdale gauches sont positivement corrélées aux scores en mémoire épisodique (récente).

~

En résumé, les données d'IRM structurelle montrent une perte de matière grise focale et plus légère dans la MCL que dans la MA, impliquant notamment l'insula et les noyaux gris centraux. Les lésions vasculaires sont fréquentes, et en dépit d'une certaine hétérogénéité de résultats, leur densité semble globalement similaire à celle reportée dans la MA, et supérieure à celle de la MP. Ces lésions pourraient par ailleurs être favorisées par la présence d'une pathologie concomitante de type Alzheimer. Des

perturbations plus subtiles à l'échelle microstructurelle semblent affecter préférentiellement les régions postérieures, avec des anomalies de la substance blanche d'apparition précoce et peu évolutives, ainsi que des modifications paramétriques quantitatives présentant un pattern distinct de celui de l'atrophie.

Cette atteinte structurelle assez modérée concorde avec les données neuropathologiques suggérant un impact essentiellement synaptique de la synucléinopathie, dans laquelle la perte neuronale jouerait un rôle moins prépondérant. En complément de ces premières observations, les modalités d'imagerie fonctionnelle sont donc susceptibles d'apporter des informations importantes pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie, et on fait l'objet d'un intérêt croissant.

## 2. Imagerie fonctionnelle cérébrale

Des techniques d'imagerie telles que la scintigraphie, l'IRM fonctionnelle ou encore l'EEG apportent un éclairage supplémentaire quant aux perturbations cérébrales sous-tendant la MCL, en permettant la détection de changements de métabolisme et de perfusion à l'échelle régionale, mais également en fournissant une vision plus globale des perturbations à l'échelle des réseaux cérébraux, au travers d'analyses de connectivité fonctionnelle.

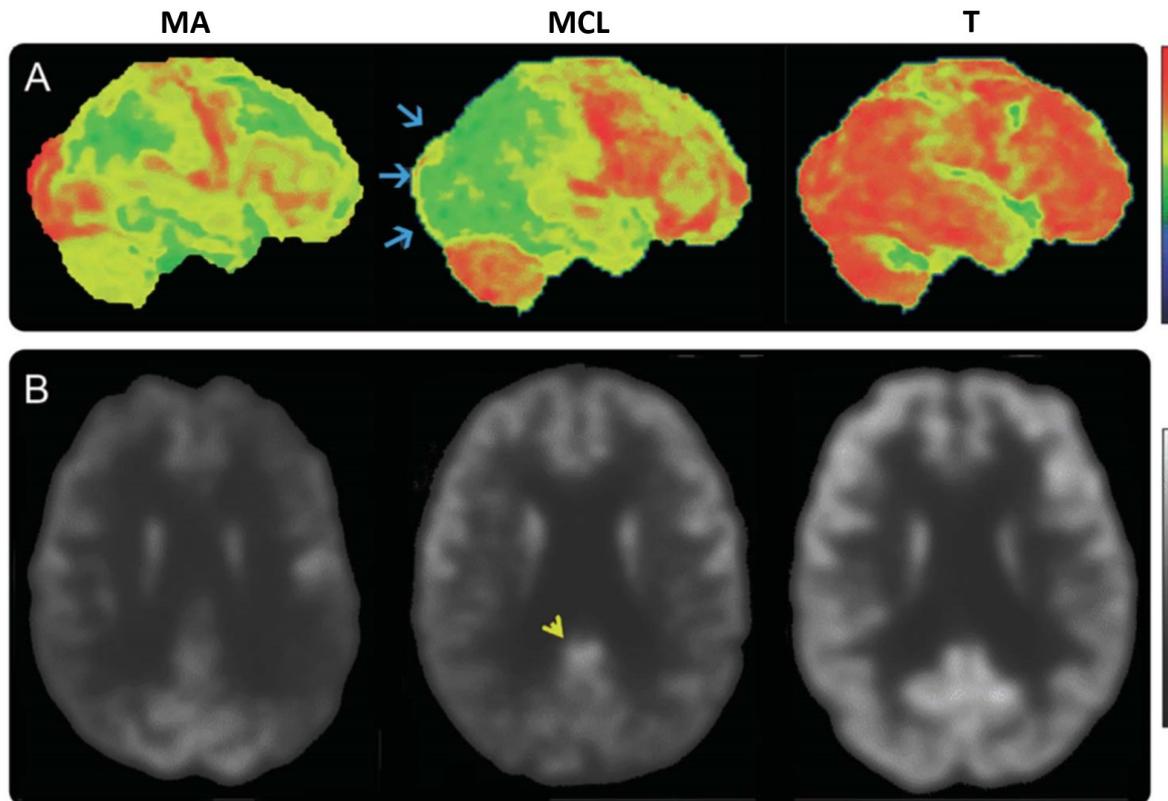
### a. Métabolisme et perfusion

Dans cette section est abordée uniquement la scintigraphie appliquée à l'examen de la perfusion et du métabolisme cérébral. La TEP pour l'imagerie tau et amyloïde dans la MCL est quant à elle détaillée en section II.3.c, dans la partie "médecine nucléaire et imagerie moléculaire".

Les différentes études en TEP et TEMP ayant exploré le métabolisme du glucose et la perfusion dans la MCL présentent globalement des résultats assez concordants, en faveur d'une diminution de ces deux paramètres dans les régions occipitales, frontales et pariétales par rapport à la MA, avec une relative préservation des lobes temporaux [Watson et al., 2012b].

A l'examen de TEP au <sup>18</sup>F-fluorodésoxyglucose (ou TEP-FDG), les patients MCL comparés aux patients MA et aux sujets sains se caractérisent par un hypométabolisme occipital ou pariéto-occipital [Minoshima et al., 2001; Kantarci et al., 2012b], ainsi que par le "signe de l'îlot cingulaire", qui se traduit visuellement par la présence d'un métabolisme normal au niveau du cortex cingulaire postérieur, contrastant avec l'hypométabolisme des régions occipitales adjacentes [Lim et al., 2009]. Ces deux particularités sont illustrées par la figure 13. Chez les patients MCL, la mesure indexant ce signe de l'îlot cingulaire (qui correspond au ratio du

métabolisme du cortex cingulaire postérieur divisé par celui du cortex occipital) est négativement corrélée à la quantité de dégénérescences fibrillaires visibles à l'autopsie [Graff-Radford et al., 2014b], ainsi qu'à l'atrophie du lobe temporal médian [Iizuka & Kameyama, 2016]. Elle n'est en revanche pas influencée par la sévérité de la pathologie amyloïde [Graff-Radford et al., 2014b].



**Figure 13 - TEP au  $^{18}\text{F}$ -fluorodésoxyglucose chez un patient MA, un patient MCL et un sujet sain âgé (T).** A) Projection en couleur des cartes de perfusion sur la surface corticale, en vue latérale ; B) Image standard de perfusion en vue axiale traversant le cortex cingulaire postérieur. Pour les deux images, une perfusion normale est représentée par la teinte située en haut de l'échelle de couleurs ou de gris (rouge en A et blanche en B). Sur l'image du haut, on note chez le patient MCL un hypométabolisme au niveau des régions occipitales (flèches bleues) par rapport au patient MA et au sujet sain. En B), on observe chez ce même patient un métabolisme normal dans la région cingulaire postérieure (flèche jaune) contrastant avec la baisse de métabolisme dans les régions occipitales voisines, ce qui correspond au signe de l'îlot cingulaire. *Source : [McKeith et al., 2017], images du Dr. Val Lowe (Mayo Clinic, Rochester).*

L'anomalie fonctionnelle au niveau des régions occipitales se traduit également par une hypoperfusion, apparente notamment en TEMP au hexaméthylpropylène amine oxime technétium ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO) chez les patients MCL par rapport aux patients MA et aux sujets contrôles [Lobotesis et al., 2001; Colloby et al., 2002]. Un pattern similaire est par ailleurs retrouvé en IRM par marquage de spins artériels (ASL), avec une diminution de perfusion dans les régions occipitales et pariétales postérieures, ainsi qu'une relative préservation de la perfusion dans le cortex cingulaire postérieur [Nedelska et al., 2018].

L'hypométabolisme et l'hypoperfusion occipitales observés en TEP et TEMP montrent tous deux une assez bonne sensibilité (74% et 64%, respectivement) mais une moins bonne spécificité (70% et 54%) pour distinguer la MCL de la MA [O'Brien et al., 2014], et ont été récemment inclus parmi les biomarqueurs suggestifs (mais pas indicatifs) pour le diagnostic de la maladie [McKeith et al., 2017].

Ces changements semblent cohérents avec les déficits visuoperceptifs et visuospatiaux et les hallucinations visuelles couramment décrits chez les patients MCL, même si les études sus-citées n'ont pas reporté de corrélation directe avec les scores dans ces domaines [Colloby et al., 2002; Hanyu et al., 2006].

## b. Connectivité fonctionnelle en IRMf de repos

La connectivité fonctionnelle peut être définie comme la co-activation de plusieurs régions cérébrales plus ou moins distantes anatomiquement, permettant des échanges d'informations aussi bien dans le cadre de processus cognitifs, moteurs ou sensoriels qu'à l'état de repos [Aertsen et al., 1989; Friston et al., 1993a; Lowe et al., 2000]. Ces ensembles de régions fonctionnellement liées forment des réseaux fonctionnels, par opposition aux réseaux structurels définis à partir des connexions anatomiques existant au sein du cerveau. Plus précisément, deux régions sont considérées comme co-activées et donc appartenant à un même réseau fonctionnel lorsqu'il existe une corrélation temporelle entre les patterns d'activation (correspondant dans le cadre de l'IRMf aux décours temporels du signal BOLD) mesurés dans chacune d'elles. Cette approche permet d'appréhender in vivo le traitement de l'information à l'échelle du cerveau entier, via des réseaux neuronaux très distribués spatialement, et a beaucoup contribué à enrichir notre connaissance du fonctionnement cérébral, chez l'humain comme chez l'animal [Van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010]. Elle constitue également un outil de choix pour étudier les perturbations fonctionnelles dans un contexte pathologique tel que celui des maladies neurodégénératives.

Les études de connectivité en IRMf de repos dans la MCL sont relativement peu nombreuses comparativement à la quantité de travaux disponibles sur la MA, et présentent en général des cohortes de patients MCL inférieures à vingt sujets. De plus, la méthodologie utilisée est variable, à la fois pour le prétraitement des images (et notamment la correction des artefacts de mouvements) et pour l'analyse des données (certaines études utilisant par exemple une approche de type "seed-based" et d'autres une analyse en composantes indépendantes ou ICA – deux techniques que nous détaillerons dans la partie « Méthodologie »).

En conséquence, les résultats obtenus sont particulièrement hétérogènes, voire parfois contradictoires : dans une revue sur le sujet, Balazova et al. [2019] ont ainsi répertorié pour de mêmes régions cérébrales (telles que les noyaux gris centraux ou les régions occipitales), à la fois des études mettant en évidence une augmentation

de la connectivité fonctionnelle chez les patients MCL par rapport aux sujets sains et/ou aux patients MA [Kenny et al., 2012, 2013], et d'autres montrant au contraire une hypoconnectivité [Galvin et al., 2011; Lowther et al., 2014; Borroni et al., 2015; Schumacher et al., 2018]. De la même façon, les réseaux fonctionnels décrits comme étant perturbés ne sont pas toujours les mêmes d'une étude à l'autre [Schumacher et al., 2018]. Il est dès lors difficile de dégager un pattern clair d'atteinte de la connectivité fonctionnelle au repos dans la MCL en comparaison avec la MA, la MP et le vieillissement normal. Néanmoins, quelques résultats parmi ces données semblent émerger de manière plus consensuelle :

Tout d'abord, un certain nombre d'études se sont intéressées au réseau par défaut (*default mode network* ou DMN), qui se caractérise par une activité plus importante à l'état de repos qu'au cours d'une tâche cognitive, et dont la perturbation en termes d'activation et de connectivité fonctionnelle est démontrée chez les patients MA dès les stades précoces [Greicius et al., 2004; Zhang et al., 2009; Mevel et al., 2011; Binnewijzend et al., 2012]. Dans la MCL, la connectivité fonctionnelle de ce réseau apparaît globalement perturbée par rapport aux sujets sains âgés dans la majorité des études [Galvin et al., 2011; Kenny et al., 2012; Franciotti et al., 2013; Lowther et al., 2014; Peraza et al., 2015b; Kobeleva et al., 2017], à l'exception de celles de Peraza et al. [2014] et Schumacher et al. [2018]. Les changements observés peuvent consister aussi bien en des augmentations qu'en des diminutions de la connectivité selon les sous-régions du DMN considérées, même si l'hypoconnectivité semble plus fréquente. D'après Lowther et al. [2014], chez les patients MCL comparés aux sujets témoins est par exemple diminuée au niveau du cunéus droit, du gyrus pariétal inférieur droit, du noyau caudé gauche et du gyrus occipital moyen droit, tandis qu'elle est augmentée au niveau du gyrus temporal supérieur gauche. Par ailleurs, les perturbations pointées par les différentes études semblent affecter préférentiellement la partie postérieure du DMN, et notamment les régions pariétales, le cortex cingulaire postérieur et le précunéus [Peraza et al., 2015b].

Pour la comparaison avec la MA, les résultats concernant ce réseau sont plus variables. Certains sont en faveur d'une diminution moins marquée de la connectivité fonctionnelle du DMN chez les patients MCL [Franciotti et al., 2013; Lowther et al., 2014; Schumacher et al., 2018], tandis que d'autres montrent une atteinte similaire entre les deux groupes [Kenny et al., 2012]. A l'inverse, Franciotti et al. [2013] reportent même une diminution significative de l'activité spontanée globale du DMN à l'état de repos (évaluée à partir du spectre de puissance des fluctuations basse fréquence du signal BOLD dans chaque région d'intérêt, selon une méthode décrite notamment par Yang et al. [2007]) chez les patients MA par rapport aux patients MCL et aux sujets sains âgés. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour mieux décrire les différences d'atteinte entre les deux maladies.

Un autre groupe de réseaux dont la connectivité fonctionnelle semble fréquemment altérée dans la MCL sont les réseaux fronto-pariétaux, qui jouent un rôle important dans la modulation attentionnelle et le contrôle exécutif. La topologie de ces

réseaux en termes de régions cérébrales est légèrement variable selon les études, de même que la nomenclature les désignant : certains auteurs décrivent un réseau fronto-pariétal unique, d'autres distinguent les réseaux fronto-pariétaux droit et gauche, tandis que certains parlent plutôt de "réseau central exécutif" ou de "réseau de contrôle exécutif". Chez les patients MCL, des diminutions de connectivité ont notamment été mises en évidence dans le réseau fronto-pariétal par rapport aux contrôles [Franciotti et al., 2013; Peraza et al., 2014] et aux patients MA [Peraza et al., 2016], ainsi que dans le réseau de contrôle exécutif par rapport sujets MA et contrôles [Lowther et al., 2014]. Dans plusieurs de ces études, une corrélation a par ailleurs été trouvée entre la connectivité dans les régions fronto-pariétales et les scores de fluctuation des patients MCL [Franciotti et al., 2013; Lowther et al., 2014; Peraza et al., 2014].

Les réseaux moteurs (incluant les régions motrices corticales et les noyaux gris centraux) présentent également des perturbations avérées, même si la nature des changements observés diffère selon les études. Dans la MCL comparée au vieillissement normal, la connectivité fonctionnelle apparaît diminuée dans les réseaux sous-corticaux, moteurs [Schumacher et al., 2018] et sensori-moteurs [Peraza et al., 2014], tandis qu'elle est décrite comme augmentée au niveau d'un réseau incluant les noyaux gris centraux et les régions corticales limbiques [Lowther et al., 2014] ainsi que dans le noyau caudé et le thalamus [Kenny et al., 2013]. Enfin la différence principale entre MCL et MA au sein de ces réseaux consiste en une augmentation de la connectivité fonctionnelle au niveau du putamen chez les patients MCL [Galvin et al., 2011; Kenny et al., 2013]. Ces différentes modifications fonctionnelles pourraient participer à l'étiologie des symptômes parkinsoniens chez les patients MCL, comme le suggère la corrélation positive entre la connectivité dans les noyaux gris centraux et les scores à la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) mise en évidence par Lowther et al. [2014].

Enfin, certains travaux soulignent des disconnexions au sein des régions occipitales chez les patients MCL comparés aux sujets sains âgés [Galvin et al., 2011; Lowther et al., 2014; Peraza et al., 2014]. De telles modifications, combinées à des perturbations attentionnelles, pourraient potentiellement être à l'origine de certains symptômes de la maladie tels que les troubles visuospatiaux et les hallucinations visuelles [Collerton et al., 2003, 2005].

Au sein du spectre des synucléinopathies, la seule étude ayant comparé la connectivité fonctionnelle entre la MCL et la MP avec démence est celle de Peraza et al. [2015a], et n'a pas mis en évidence de différences significatives entre les deux groupes.

L'impact de cet ensemble de perturbations de connectivité fonctionnelle sur la symptomatologie clinique de la MCL demeure assez hypothétique. En effet, mis à part les quelques corrélations mentionnées ci-dessus, la majorité des études ne parviennent pas à mettre en évidence d'association entre les mesures de connectivité

et les scores comportementaux des patients MCL, et ces corrélations lorsqu'elles existent, demeurent rarement significatives après une correction pour comparaisons multiples. Ces liens parcelaires avec les mesures cliniques pourraient peut-être s'expliquer par l'importante variabilité inter-individuelle des mesures de connectivité au sein des patients MCL.

### c. Connectivité fonctionnelle du point de vue de la théorie des graphes

La connectivité fonctionnelle peut aussi être étudiée au moyen de la théorie des graphes. Cette approche mathématique permet de modéliser les réseaux cérébraux sous formes de nœuds et d'arêtes (voir figure 14), les nœuds représentant des régions cérébrales et chaque arête correspondant à une connexion entre deux nœuds (c'est-à-dire dans le cas de l'IRMF, à la corrélation entre les décours temporels du signal dans les deux régions cérébrales). On distingue également des modules fonctionnels, correspondant à des groupes de nœuds connectés les uns autres et formant des unités de traitements distinctes. Dans ce cadre, on peut alors étudier la topologie et l'efficacité des réseaux en quantifiant différentes métriques [Cao et al., 2016; Gargouri, 2017], à l'image du "degré", qui pour chaque nœud correspond au nombre de connexions existant avec les autres nœuds du réseau, ou encore de la "longueur de pas minimale" (en anglais *minimum path length*), qui désigne le nombre minimal d'arêtes nécessaires pour relier deux nœuds au sein d'un réseau. Cette mesure est inversement proportionnelle à "l'efficacité globale" du réseau, qui reflète l'efficacité de la propagation de l'information à travers le réseau.

Une autre métrique fréquemment utilisée est le "coefficient de regroupement" (ou *clustering coefficient*), qui quantifie l'importance des connexions locales / courtes dans l'architecture du réseau. Il correspond concrètement au rapport entre le nombre de connexions d'un nœud avec ses proches voisins (nœuds séparés par une seule arête) et le nombre total de connexions possibles au sein de ce voisinage.

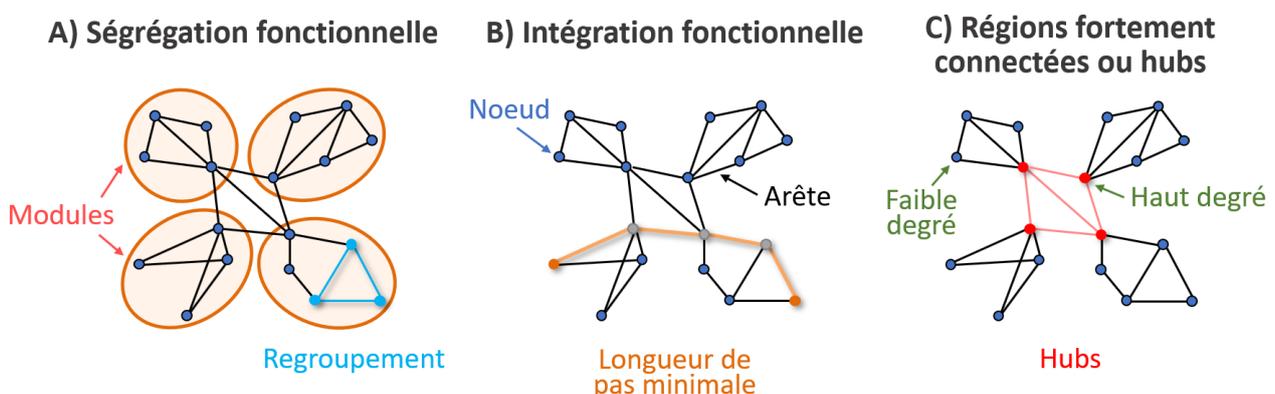
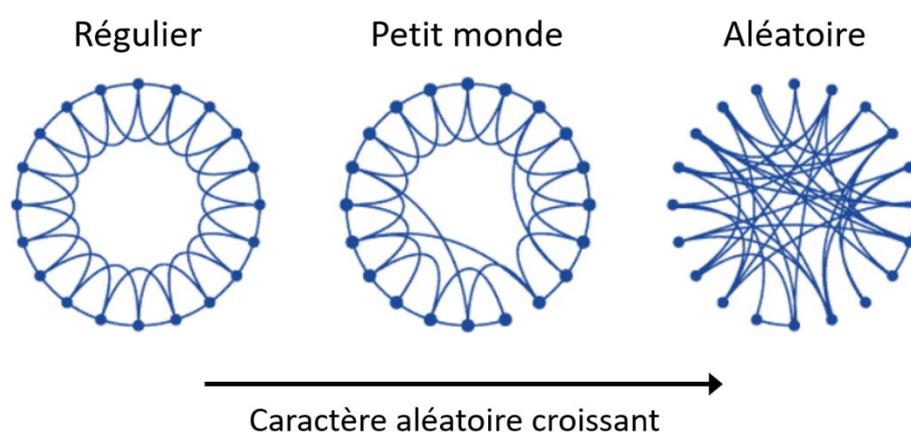


Figure 14 - Illustration des différentes métriques utilisées en connectivité fonctionnelle dans le cadre de la théorie des graphes. Adapté d'après [Cao et al., 2016].

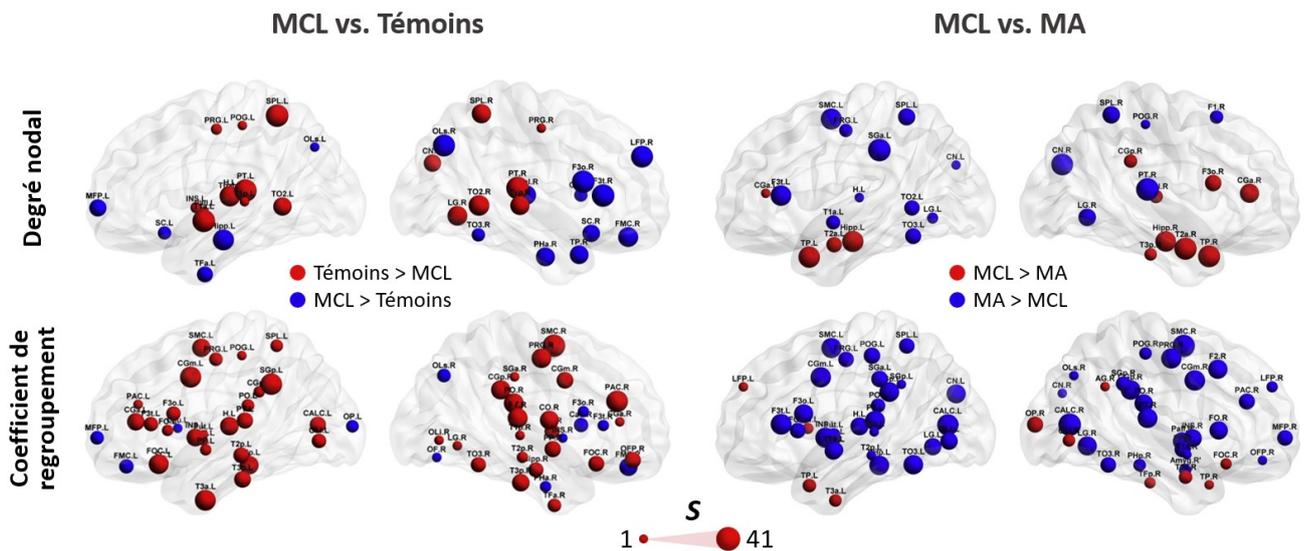
Enfin la mesure de “small-worldness” (ou mesure du degré d’organisation de type “petit monde”) évalue l’équilibre entre les connexions locales et les connexions longue-distance à l’intérieur d’un réseau, et donc le compromis entre ségrégation et intégration des informations traitées. Un réseau est de type petit-monde lorsqu’il présente relativement plus de connexions entre nœuds voisins qu’entre nœuds distants (ou autrement dit, s’il présente une organisation de base en petits modules fonctionnels distincts mais néanmoins suffisamment connectés les uns aux autres). Ce type d’organisation est illustré par la figure 15.



**Figure 15 - Représentation schématique des différentes topologies de réseaux décrites dans le cadre de la théorie des graphes.** Les réseaux de type “petit-monde” (milieu) présentent à la fois une organisation en clusters, similaire à celle des réseaux réguliers (gauche), et une faible longueur de pas minimale, comme les réseaux aléatoires (droite). D’après [Watts and Strogatz, 1998].

A notre connaissance, seuls Peraza et al. [2015b] ont utilisé cette approche des graphes dans le cadre de la MCL. Leurs résultats (dont une partie est présentée par la figure 16) montrent globalement que les perturbations à l’échelle des réseaux sont plus larges dans la MCL que dans la MA. Plus particulièrement, les patients MCL présentent une efficacité globale plus importante et une longueur de pas plus faible que les patients MA et les sujets sains. Leur mesure de “small worldness” moyenne et leur coefficient de regroupement normalisé sont également plus élevés que ceux des deux autres groupes.

A l’échelle locale, les patients MCL se caractérisent par un degré nodal plus élevé au niveau des régions temporales bilatérales et frontales droites, et plus faible au niveau des régions postérieures (pariétales et occipitales). Par ailleurs, le coefficient de regroupement apparaît significativement plus faible dans un ensemble de zones frontales, pariétales et occipitales par rapport aux sujets témoins et aux patients MA.



**Figure 16 - Comparaison des mesures locales de réseau entre les groupes MCL, MA et témoin (sujets sains âgés).** Les sphères présentent une taille proportionnelle à la valeur de cohérence nodale  $S$  (indice exploratoire des différences inter-groupes de mesures locales, dont le calcul est détaillé dans l'article de Peraza et al. [2015b]). Adapté d'après [Peraza et al., 2015b].

Ces différentes modifications traduisent une “régularisation” des réseaux fonctionnels dans la MCL, c’est-à-dire une perte relative des connexions longue-distance au profit des connexions locales, avec une dissociation plus importante entre les différents modules fonctionnels (unités de traitement). Ce phénomène est contraire à celui observé dans la MA, qui consiste en une diminution de la mesure de small-worldness [Peraza et al., 2015b] et de la modularité [Chen et al., 2013; Sun et al., 2014] et reflète donc plutôt une augmentation du caractère aléatoire (ou “randomization”) de la topologie des réseaux.

La désynchronisation longue-distance chez les patients MCL a également été reportée par d’autres modalités d’imagerie telles que l’EEG [Kai et al., 2005], et semble cohérente avec les anomalies structurales observées au niveau de la substance blanche chez ces derniers [Watson et al., 2012a]. Selon Peraza et al. [2015b], une des explications possibles pour expliquer cette régularisation des réseaux fonctionnels serait le déficit cholinergique présent chez les patients MCL. Les perturbations cholinergiques (que nous détaillerons dans la partie II.3.b) semblent en effet avoir un impact délétère sur la synchronisation longue-distance de l’activité cérébrale [Kai et al., 2005; Bosboom et al., 2008]. Elles pourraient donc d’après les auteurs empêcher le système cholinergique d’assurer son rôle d’inhibition des connexions fonctionnelles intra-corticales à courte distance, qui permet en temps normal de favoriser les échanges thalamo-corticaux en réponse à des stimuli externes [Kimura et al., 1999; Lucas-Meunier et al., 2003; Picciotto et al., 2012; Proulx et al., 2014]. Une telle atteinte serait cohérente avec les disconnexions fronto-pariétales et dans les noyaux gris centraux mises en évidence chez ces patients par des méthodes plus “classiques” d’analyse de la connectivité fonctionnelle (voir partie précédente). Dans cette étude,

Peraza et al. [2015b] n'ont cependant pas évalué l'atteinte cholinergique au sein de leur cohorte et cette interprétation reste donc hypothétique.

Sur le plan clinique, la métrique d'efficacité globale apparaît positivement corrélée aux scores MMSE et CAMCOG (Cambridge Cognition Examination) des patients MCL, ce qui confirme l'impact cognitif des perturbations des réseaux fonctionnels cérébraux. Par ailleurs, la longueur de pas minimale s'avère positivement corrélée aux scores de la CAF, ce qui suggère qu'une organisation globalement moins efficace de la connectivité fonctionnelle pourrait favoriser l'émergence des fluctuations dans la MCL [Peraza et al., 2015b].

#### d. Electroencéphalographie (EEG)

Une autre modalité d'imagerie fonctionnelle ayant été intégrée parmi les biomarqueurs suggestifs de la MCL est l'EEG quantitative. Cette méthode non invasive et facilement accessible en routine clinique permet de mesurer l'activité électrique corticale avec une haute résolution temporelle (de l'ordre de 1-2 ms), à l'aide d'électrodes placées sur le cuir chevelu.

Dans la MCL, les principales observations ayant été proposées en tant que biomarqueurs suggestifs dans le cadre du diagnostic sont la présence d'ondes lentes dans les régions postérieures, avec une fréquence dominante de type pré-alpha associées à des fluctuations périodiques dans les bandes de fréquences alpha, thêta et delta [McKeith et al., 2017]. Cette combinaison de caractéristiques EEG montre une valeur prédictive supérieure à 90% pour distinguer la MCL de la MA [Bonanni et al., 2016; Dauwan et al., 2016]. Elle ne permet en revanche pas de différencier les patients MCL et les patients MP avec démence [Engedal et al., 2015; Garn et al., 2017].

Les données d'EEG mettent également en évidence des perturbations des réseaux fonctionnels dans la MCL, avec notamment une diminution de la connectivité fonctionnelle dans la bande alpha en regard des patients MA et des sujets sains âgés [Van Dellen et al., 2015; Dauwan et al., 2016; Van der Zande et al., 2018]. Globalement, les données d'EEG corroborent les conclusions des études en IRM fonctionnelle : elles soulignent une atteinte fonctionnelle prédominante dans les régions pariéto-occipitales, ainsi que des modifications topologiques conduisant à une organisation moins efficace des réseaux fonctionnels, avec notamment une diminution du nombre de "hubs" (régions cérébrales hautement connectées) [Van Dellen et al., 2015; Dauwan et al., 2016]. Aoki et al. [2019] ont également mis en évidence une diminution significative de l'activité EEG au sein de réseaux visuels occipitaux et sensorimoteurs chez les patients MCL comparés à des sujets témoins.

D'autre part, dans une étude récente, Van der Zande et al. [Van der Zande et al., 2018] ont montré que les anomalies en EEG étaient plus marquées chez les patients MCL que chez les patients MA, indépendamment du fait que ces premiers

présentent ou non une pathologie concomitante de type Alzheimer. Le profil EEG observé dans la MCL pourrait donc être plus lié à la synucléinopathie ou au déficit cholinergique qu'à la présence d'une pathologie de type amyloïde ou tau.

Pour finir, ces anomalies semblent présentes dès le stade prodromal de la MCL [Bonanni et al., 2015] et ont montré dans plusieurs études une corrélation positive avec les scores de fluctuations des patients mesurés à l'aide de la CAF [Walker et al., 2000b; Stylianou et al., 2018].

~

Les données de plusieurs modalités d'imagerie confirment donc la présence d'importantes perturbations fonctionnelles dans la MCL. On observe d'une part une atteinte spécifique des régions postérieures, visible en TEP et EEG, et cohérente avec la localisation principalement occipitale des anomalies structurales de la matière blanche détectées par IRM de diffusion. D'autre part, l'IRM fonctionnelle et l'EEG mettent en évidence des perturbations de connectivité au sein de différents réseaux intrinsèques tels que le DMN, les réseaux fronto-pariétaux, ou encore certains réseaux moteurs ou visuels, qui pourraient concorder avec les symptômes cliniques caractéristiques de la maladie. Enfin, les analyses basées sur la théorie des graphes apportent des informations complémentaires quant à la nature de ces perturbations de connectivité en termes topologiques, suggérant un phénomène de régularisation des réseaux fonctionnels. Au vu du nombre limité d'études de la connectivité fonctionnelle dans la MCL et de la relative hétérogénéité des résultats, un travail important reste toutefois nécessaire pour mieux caractériser ces changements, notamment à l'échelle des réseaux cérébraux.

### 3. Médecine nucléaire et imagerie moléculaire

Les mécanismes neurobiologiques à l'origine des modifications structurales et surtout fonctionnelles précédemment décrites sont encore mal connus. Dans l'ensemble, la nature fluctuante des symptômes cliniques de la MCL, l'absence de déficit structural majeur en comparaison avec la MA et l'importance des altérations fonctionnelles suggèrent toutefois des perturbations d'ordre neurochimique. Les techniques d'imagerie moléculaire telles que la TEP ou la TEMP, en complément des données neuropathologiques post mortem, constituent un outil adapté pour étudier ces modifications. Elles permettent notamment l'identification de différents systèmes de neurotransmission perturbés dans la MCL, qui pourraient sous-tendre une partie de ces changements et participer à la symptomatologie typique de la maladie.

## a. Système dopaminergique

Un premier système particulièrement touché dans la MCL est le système dopaminergique. En parallèle du DaTSCAN, un certain nombre d'études ont investigué l'intégrité du système dopaminergique des patients MCL à l'aide de la TEP, avec des ligands tels que la [<sup>18</sup>F]-fluorodopa (ciblant la dopamine stockée au niveau présynaptique), ou encore la [<sup>11</sup>C]-DTBZ et la [<sup>18</sup>F]-F-AV-133 (ciblant quant à eux le transporteur vésiculaire présynaptique des monoamines 2 ou VMAT2). Ces différents travaux confirment la perte d'innervation dopaminergique au niveau du striatum chez les patients MCL, comme dans la MP, par rapport aux patients MA et aux sujets contrôles [Hu et al., 2000; Koeppe et al., 2008; Villemagne et al., 2011, 2012; Siderow et al., 2014].

Ces marqueurs d'imagerie nucléaire dopaminergique apportent également des informations quant à la pathogenèse des symptômes cliniques de la maladie. Des données obtenues à partir de larges cohortes de patients MCL mettent en évidence chez ces derniers une association entre la diminution d'activité de la voie nigro-striatale observée en TEMP (DaTSCAN) et la sévérité du parkinsonisme, évaluée à l'aide de l'échelle UPDRS [Siepel et al., 2016] ou de la Hoehn and Yahr Scale (HY) [Shimizu et al., 2017a]. En revanche, aucun lien clair n'a pu être établi avec le déclin cognitif tel que mesuré via le score MMSE.

A l'échelle moléculaire, des études autoradiographiques réalisées sur les tissus cérébraux de patients MCL, MP et MA ont permis une compréhension plus fine de ces perturbations du système dopaminergique. Piggott et al. [1998, 1999] ont notamment montré que la concentration de dopamine dans le striatum est similairement diminuée chez les patients MCL et MP. Par ailleurs, on observe chez les patients MP comparés aux témoins une augmentation de la quantité de récepteurs D2 striataux, qui est interprétée comme un phénomène compensatoire en réponse à la perte de neurones dans la substance noire. Les patients MCL, bien que subissant également une perte neuronale dans cette région, ne présentent pas ce type de compensation et affichent au contraire une légère diminution de la quantité de récepteurs D2 dans le striatum. Toutefois parmi ces patients MCL, les sujets tolérant bien les neuroleptiques montrent une densité de récepteurs D2 plus importante que ceux présentant une hypersensibilité à ce type de traitement. La réduction du nombre de récepteurs D2 pourrait donc en partie expliquer les effets peu concluants voire délétères des agonistes dopaminergiques chez certains patients MCL.

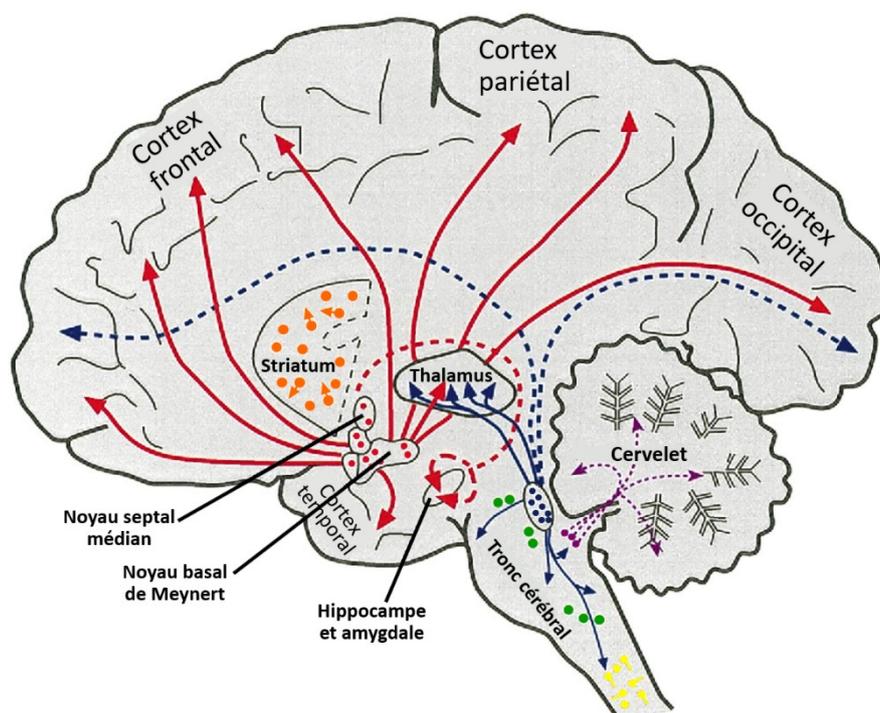
Des modifications dopaminergiques similaires sont également observables dans d'autres régions cérébrales que le striatum : dans le thalamus, la densité de récepteurs D2 chez les sujets MCL est globalement plus faible que chez les patients MP, mais supérieure à celle des sujets contrôles. Par ailleurs au sein du groupe MCL, le nombre de récepteurs D2 thalamiques est significativement plus important chez les patients avec syndrome parkinsonien que chez les patients ne présentant pas de troubles moteurs [Piggott et al., 2007a]. Enfin au niveau du cortex temporal, la quantité de

récepteurs D2 est significativement diminuée chez les patients MCL comparés à des sujets sains et des patients MA, et cette réduction apparaît associée au déclin cognitif [Piggott et al., 2007b]. Au-delà de leur impact manifeste sur les aspects moteurs de la maladie, les perturbations du système dopaminergique pourraient donc également participer à l'émergence des troubles cognitifs chez les patients MCL. Des études complémentaires sont toutefois nécessaires pour confirmer et évaluer cette implication de manière plus précise.

De manière globale, si une dégénérescence nigro-striatale est présente à la fois dans la MCL et dans la MP, les deux pathologies présentent donc toutefois des différences quant à la nature et à la distribution anatomique des modifications dopaminergiques.

## b. Système cholinergique

Un second système de neurotransmission apparaissant particulièrement perturbé dans la MCL est le système cholinergique. Sur le plan anatomique (voir figure 17), le cortex et le néocortex reçoivent des afférences cholinergiques par l'intermédiaire d'une première voie ascendante, prenant son origine au niveau du prosencéphale basal dans des structures telles que le noyau basal de Meynert. Une seconde voie, issue de la partie dorsale supérieure du tronc cérébral (incluant entre autres le noyau tegmental pédonculo-pontin), projette quant à elle vers le thalamus et les noyaux gris centraux. Ce système joue un rôle important dans une variété de processus cognitifs, attentionnels ou encore liés à la conscience [Perry et al., 1999; Klinkenberg et al., 2011]. Son dérèglement serait donc susceptible de sous-tendre une partie des anomalies fonctionnelles et des symptômes cliniques observés dans la MCL.



**Figure 17 - Représentation schématique des deux principales voies du système cholinergique dans le cerveau humain.** Neurones cholinergiques du prosencéphale basal (en rouge) et du noyau tegmental pédonculopontin dorsal (en bleu) ; Autres neurones cholinergiques : interneurons striataux (en orange), noyaux des nerfs crâniens (en vert), noyaux vestibulaires (en violet), neurones pré-ganglionnaires et motoneurons de la moelle épinière (en jaune). *Source : [Perry et al., 1999].*

Des modifications cholinergiques ont d'abord été mises en évidence par différentes études biochimiques, réalisées sur des tissus post-mortem. Ces dernières ont notamment montré que les patients MCL présentent une perte neuronale prononcée au niveau du noyau basal de Meynert, région riche en acétylcholine située dans le prosencéphale basal [Lippa et al., 1999]. Cette déplétion n'est pas spécifique à la MCL puisqu'elle est également décrite dans la MP et la MA. Dans la MA, la perte neuronale dans cette zone est cependant significativement moins importante que celle reportée dans la MCL [Lippa et al., 1999].

En parallèle, les patients MCL affichent une diminution plus marquée et plus précoce que les patients MA de la quantité de choline-acétyltransférase (ChAT), principale enzyme de synthèse de l'acétylcholine, au niveau des lobes frontal et temporal [Samuel et al., 1997; Tiraboschi et al., 2000, 2002]. Ces diminutions sont par ailleurs corrélées à la sévérité du déclin cognitif. L'activité de la ChAT apparaît également plus diminuée chez les patients MCL que chez les patients MA et les sujets contrôles dans les noyaux baso-latéraux et cortico-médians de l'amygdale [Sahin et al., 2006]. Bien que l'origine de ce changement ne soit pas encore bien comprise, il est intéressant de noter que chez les patients MP présentant des troubles cognitifs, le nombre de corps de Lewy est négativement corrélé à la quantité de ChAT dans les cortex temporal et préfrontal [Mattila et al., 2001]. Dans la MCL, une corrélation similaire est retrouvée au niveau du cortex visuel primaire [Mukaetova-Ladinska et al., 2013]. La synucléinopathie pourrait donc modifier l'équilibre entre synthèse et dégradation de l'acétylcholine dans ces deux maladies. A l'inverse, dans ces études, le déficit en ChAT dans la MCL n'apparaît pas corrélé à la sévérité de la pathologie de type Alzheimer (plaques amyloïdes et dégénérescence neurofibrillaire) [Samuel et al., 1997; Mukaetova-Ladinska et al., 2013].

Les perturbations cholinergiques survenant dans la MCL sont également objectivables à travers l'étude des différents types de récepteurs propres à ce système. Au niveau du striatum des patients MCL, on note en particulier une diminution de la quantité de récepteurs nicotiques [Court et al., 2000] et muscariniques M1 [Piggott et al., 2003], par rapport aux sujets contrôles et aux patients MA. Le striatum semble donc être le siège de modifications dopaminergiques et cholinergiques concomitantes, participant à la perturbation de la boucle nigro-striée et donc du contrôle moteur. Dans le cortex temporal, les patients MCL présentent une diminution des récepteurs nicotiques par rapport aux sujets contrôles, qui est cependant moins importante que celle observée dans la MA [Perry et al., 1995]. Le nombre de récepteurs muscariniques M1 semble quant à lui similairement diminué au niveau de l'hippocampe chez les patients MCL et

MA comparés aux sujets contrôles [Shiozaki et al., 2001]. Enfin, une perte de neurones et de récepteurs nicotiques est également reportée au sein du thalamus [Kotagal et al., 2012] et des noyaux du tronc cérébral [Dugger et al., 2012; Seidel et al., 2015] dans la MCL et la MP, mais pas dans la MA, par rapport au vieillissement normal.

Les mécanismes conduisant à cette diminution semblent toutefois différer entre la MCL et la MP : au niveau du tronc cérébral et plus précisément de la substance noire, Perry et al. [Perry et al., 1995] ont souligné le fait que la quantité de ces récepteurs nicotiques était similairement diminuée chez les patients MP et MCL comparés aux contrôles, malgré une perte neuronale très différente entre ces deux groupes (70% et 40% par rapport aux contrôles, respectivement). La perte neuronale pourrait donc expliquer en grande partie la diminution du nombre de récepteurs dans cette région chez les patients MP, mais pas chez les patients MCL. Ce constat suggère que dans la MCL, les déficits cholinergiques fonctionnels pourraient précéder la mort neuronale.

Ces différentes observations ont été complétées par des études *in vivo*, utilisant principalement la tomographie. En premier lieu et à l'inverse des diminutions observées dans la majorité des autres régions cérébrales, plusieurs travaux réalisés en TEMP ont indiqué une augmentation de la densité de récepteurs muscariniques et nicotiques dans les régions occipitales chez les patients MCL comparés aux sujets sains âgés, susceptible de correspondre à un mécanisme compensatoire secondaire à la perte neuronale [Colloby et al., 2006; O'Brien et al., 2008]. Cette augmentation est plus marquée chez les sujets avec des hallucinations récentes, ce qui suggère un rôle des perturbations cholinergiques occipitales dans l'émergence de ce symptôme essentiel de la MCL [O'Brien et al., 2008].

D'autre part, plusieurs travaux en TEP ciblant l'acétylcholinestérase (AChE), enzyme responsable de la dégradation de l'acétylcholine, ont confirmé les observations obtenues par marquage de la ChAT en soulignant une diminution plus importante de l'activité de l'AChE au niveau cortical chez les patients MCL par rapport aux patients MA et aux sujets contrôles [Klein et al., 2010; Shimada et al., 2015]. D'après Klein et al. [2010], cette diminution suivrait par ailleurs un gradient de sévérité allant des régions frontales (diminution légère) aux régions occipitales (diminution marquée).

Sur le plan clinique, les perturbations du système cholinergique ont pu être corrélées à la présence et à la sévérité d'un large panel de symptômes cognitifs, neuropsychiatriques, voire moteurs de la MCL et constituent donc une cible thérapeutique privilégiée pour améliorer la qualité de vie des patients. Différentes méta-analyses [Aarsland et al., 2004; Stinton et al., 2015; Knight et al., 2018] reportent ainsi un effet positif des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou IACHÉ (donézépil, rivastigmine, tacrine, galantamine) chez des patients MCL au stade de démence. Les améliorations décrites comprennent notamment une amélioration du score MMSE et des symptômes neuropsychiatriques (plus particulièrement de l'apathie et des hallucinations). Une étude portant spécifiquement sur ce type de symptômes et impliquant une large cohorte multicentrique de patients MCL [McKeith et al., 2000b] a

également mis en évidence une diminution durable de l'anxiété, des idées délirantes et des hallucinations après 20 semaines de traitement à la rivastigmine. L'effet des IACHÉ sur les fluctuations cognitives et attentionnelles est moins clair, trois études seulement ayant reporté une amélioration avec la galantamine [Edwards et al., 2004] et le donézépil [Mori et al., 2012; Kazui et al., 2017]. Enfin, dans la majorité des études, ces médicaments n'ont pas montré d'effet positif sur le syndrome parkinsonien, même à l'issue d'un traitement prolongé.

Au-delà des systèmes dopaminergique et cholinergique, il est probable que d'autres neurotransmetteurs participent à la symptomatologie de la MCL. D'après une revue de P. Francis [Francis, 2009], les études peu nombreuses ayant investigué le système glutamatergique dans cette maladie suggèrent une diminution de la densité de différents récepteurs glutamatergiques chez les patients MCL comparés aux sujets sains âgés, et ne montrent pas de différence significative entre sujets MCL et MP. Par ailleurs, la mémantine, un antagoniste du récepteur glutamatergique N-méthyl-D-Aspartate (NMDA) semble montrer un effet positif sur la survie des patients MCL [Stubendorff et al., 2014]. Une revue récente de McShane et al. [2019] suggère également un possible effet positif sur le niveau cognitif global et le niveau d'autonomie de ces patients, en soulignant toutefois le faible niveau de certitude quant à l'efficacité de ce traitement, du fait de résultats très variables d'un sujet à l'autre. En parallèle, des diminutions de la quantité de sérotonine sont observées dans le striatum et le néocortex (notamment frontal) chez les patients MCL, possiblement du fait de la forte synucléinopathie affectant le noyau du raphé dorsal [Ohara et al., 1998]. Les perturbations sérotoninergiques pourraient d'ailleurs encourager le syndrome dépressif observé chez certains des patients [Sharp et al., 2008]. Concernant le système noradrénergique, l'atteinte apparaît globalement assez similaire entre la MCL et la MA : bien que la perte de neurones au niveau du locus coeruleus soit plus importante chez les patients MCL, on observe en effet dans les deux maladies un phénomène de compensation consistant en une augmentation de l'expression de la tyrosine hydroxylase dans les neurones encore présents, ainsi qu'en un bourgeonnement à la fois des dendrites dans la zone dendritique autour du locus coeruleus et des projections axonales vers l'hippocampe [Szot et al., 2006]. La quantité de neurones exprimant la tyrosine hydroxylase dans le locus coeruleus est par ailleurs négativement corrélée au déclin cognitif des patients MCL et MA.

~

La MCL se caractérise donc par des perturbations importantes au sein de plusieurs systèmes de neurotransmetteurs, qui sont parfois (mais non systématiquement) corrélées à la sévérité de la synucléinopathie au niveau local [Perry et al., 1995; Piggott et al., 1999], surviennent de manière précoce et pourraient précéder la mort neuronale. D'un point de vue thérapeutique, ces systèmes déficitaires constituent de potentielles cibles pour de futurs traitements pharmacologiques. Cependant, chaque symptôme de la maladie résulte probablement d'une combinaison de perturbations de plusieurs systèmes de neurotransmetteurs, interagissant les uns avec les autres. Il est

donc peu vraisemblable qu'un traitement ciblant un seul neurotransmetteur soit à même de résoudre les enjeux cliniques liés à la MCL. A l'heure actuelle, les traitements cholinergiques montrent des effets positifs chez les patients MCL sur le plan cognitif, tandis que la réponse aux traitements dopaminergiques concernant les aspects moteurs semble moindre que dans la démence parkinsonienne [Stinton et al., 2015; Verny & Blanc, 2019].

### c. Imagerie TEP des caractéristiques pathologiques de la MCL

Le lien entre ces différentes anomalies de neurotransmission et la protéinopathie (alpha-synucléine, amyloïde beta, tau) dans la MCL n'est pas encore clairement élucidé. La détection et la caractérisation in vivo de la protéinopathie constituent une première étape indispensable à l'étude de ces interactions. Dans le cas de la MA, la détection in vivo de l'amyloïdopathie et des dégénérescences neurofibrillaires a été rendue possible par le développement de différents traceurs utilisables en TEP, qui ont abouti à une meilleure caractérisation de la progression topologique de la pathologie. Appliquées à la MCL, ces mêmes techniques ont permis l'exploration de la pathologie concomitante de type Alzheimer présente chez un grand nombre de patients, et de son influence sur la symptomatologie des patients.

Dans le cas de l'amyloïdopathie, le premier traceur à avoir été utilisé est le [ $^{11}\text{C}$ ] Pittsburgh Compound-B (ou [ $^{11}\text{C}$ ] PIB), un analogue de la thioflavine T ayant une forte affinité pour les plaques amyloïdes. Ont ensuite été développés plusieurs autres traceurs marqués au fluor 18, tels que le [ $^{18}\text{F}$ ] flutémétamol (ou [ $^{18}\text{F}$ ] PIB), le [ $^{18}\text{F}$ ] florbétapir et le [ $^{18}\text{F}$ ] florbétaben [Denis et al., 2017].

Les résultats obtenus en TEP à l'aide de ces ligands concordent avec les observations reportées par les analyses post-mortem et les analyses du LCR, et confirment la présence fréquente d'une pathologie amyloïde concomitante chez les sujets MCL. D'après une méta-analyse conduite par Petrou et al. [2015], une amyloïdopathie de sévérité similaire à celle observée dans la MA est détectée chez environ 68% des patients MCL, 34% des patients MP avec démence et 5% des patients MP avec troubles cognitifs légers. L'examen TEP amyloïde présente donc une utilité limitée pour le diagnostic différentiel entre MCL, MA et MP.

Il apporte en revanche des informations complémentaires quant à l'impact de la pathologie amyloïde sur le tableau clinique de la MCL, peu documenté par les études post mortem. Bien que les données sur le sujet paraissent assez hétérogènes [Donaghy et al., 2015], Cousins et al. [2019] soulignent le fait que la majorité des études en TEP ne reportant pas de corrélation significative entre pathologie amyloïde et déclin cognitif chez les patients MCL et MP se sont focalisées sur l'amyloïdopathie au niveau cortical. C'est le cas notamment de Donaghy et al. [2018a], qui mettent en évidence un déclin cognitif, des symptômes neuropsychiatriques et un niveau

d'autonomie équivalents chez les patients MCL avec pathologie amyloïde concomitante comparés aux autres patients MCL. Similairement, Gomperts et al. [2013] n'ont pas reporté de différence de sévérité en termes de pathologie amyloïde corticale entre les patients MP sans troubles cognitifs et les patients MP avec troubles cognitifs légers. Ces observations ne concordent pas avec les analyses du LCR dans la MCL, dans lesquelles la diminution du niveau d'A $\beta$ 42 apparaît associée à un déclin cognitif plus sévère [Abdelnour et al., 2016; Van Steenoven et al., 2016].

Or, une étude de Shah et al. [2016] a montré que les patients MP présentant une amyloïdopathie à la fois corticale et striatale affichaient un déclin cognitif plus important que ceux présentant une amyloïdopathie uniquement corticale. Il est donc possible que dans les synucléinopathies, la pathologie amyloïde sous-corticale (et notamment striatale) entraîne des interactions différentes de celles ayant lieu au niveau cortical, et ait un impact délétère sur le plan cognitif. Des études complémentaires sont cependant nécessaires pour confirmer ces observations préliminaires et les vérifier chez des patients MCL.

Concernant le stade prodromal, une étude en TEP au [ $^{18}\text{F}$ ] flutémétamol réalisée par notre équipe [Cheraud et al., 2017] incluant 34 patients MCL majoritairement prodromaux (22 prodromaux, 11 déments) a montré qu'environ 30% de ces patients présentaient un examen positif. Cela suggère que l'amyloïdopathie est également fréquente dans la MCL au stade prodromal, mais de manière probablement moindre qu'au stade de démence. Aucune différence significative n'a par ailleurs été observée entre les patients MCL PIB+ et PIB- en termes de tests neuropsychologiques, d'autonomie (IADL), d'hallucinations visuelles et de fluctuations.

Les traceurs permettant de cibler la protéine tau ayant été développés plus récemment que les traceurs amyloïdes, il existe peu d'études en TEP explorant la tauopathie dans la MCL. Toutes utilisent le [ $^{18}\text{F}$ ] AV-1451, qui permet plus spécifiquement de détecter des lésions tauopathiques contenant la protéine sous forme de paires de filaments hélicoïdaux [Marquié et al., 2015].

Là encore, les résultats sont cohérents avec les données issues des études neuropathologiques. Les patients MCL présentent une tauopathie significativement moins sévère que celle observée chez les patients MA dans l'ensemble des régions cérébrales, la différence la plus marquée se situant au niveau du lobe temporal médian [Kantarci et al., 2017a; Lee et al., 2018; Nedelska et al., 2018]. La mesure du traceur dans ce lobe permet d'ailleurs une distinction efficace entre les deux groupes de patients [Kantarci et al., 2017a]. Comparativement aux sujets sains âgés, les zones présentant le plus de pathologie tau dans la MCL sont les régions pariéto-temporales postérieures et occipitales [Gomperts et al., 2016; Kantarci et al., 2017a; Lee et al., 2018; Nedelska et al., 2019].

De façon intéressante, une corrélation significative a été mise en évidence entre la fixation du [<sup>18</sup>F] AV-1451 et du [<sup>18</sup>F] florbétaben dans les régions occipitales, temporales inférieures et préfrontales chez les patients MCL [Lee et al., 2018], ce qui indique que la pathologie amyloïde pourrait favoriser l'accumulation de la protéine tau au niveau néocortical. Enfin les données TEP suggèrent également une influence négative de la tauopathie sur les performances cognitives. Les scores MMSE des patients MCL apparaissent en effet négativement corrélés à la fixation du [<sup>18</sup>F] AV-1451 dans les régions occipitales [Lee et al., 2018], le précunéus et le gyrus temporal inférieur [Gomperts et al., 2016].

Au-delà de ces marqueurs de type Alzheimer, un traceur TEP pour l'alpha-synucléine serait bien entendu d'un intérêt considérable à la fois pour améliorer le diagnostic précoce de la MCL, mieux comprendre les processus pathologiques ayant lieu en amont des perturbations dopaminergiques et cholinergiques, évaluer la progression de la pathologie et contribuer au développement de stratégies thérapeutiques. Des efforts importants sont actuellement déployés pour développer un ligand sélectif de l'alpha-synucléine agrégée, ne se fixant pas aux autres protéines pathologiques à structure en feuillets β, qui puisse être radiomarqué et qui soit capable de fournir un signal TEP détectable en dépit des faibles concentrations que représente la protéine agrégée, comparativement notamment à la protéine amyloïde.

A l'heure actuelle, plusieurs milliers de composés moléculaires ont été examinés afin de tester leur potentiel de fixation à l'alpha-synucléine [Eberling et al., 2013; Cousins et al., 2019]. Cependant les différents traceurs testés à partir des molécules sélectionnées, tels que le [<sup>18</sup>F] BF227 ou le [<sup>123</sup>I] SIL23, présentent une fixation trop peu spécifique [Yousaf et al., 2019]. D'après une revue de Kotzbauer et al. [2017], les études en cours se focalisent donc d'une part sur le screening in vitro de bibliothèques chimiques, et d'autre part sur la modification de la structure chimique des potentiels traceurs déjà identifiés, afin d'améliorer la sélectivité de leur fixation.

#### d. Spectroscopie par résonance magnétique

Toujours dans le champ de l'imagerie moléculaire, la spectroscopie par résonance magnétique protonique (SRMp) permet de mesurer in vivo la concentration absolue ou le ratio relatif de différents métabolites à l'intérieur des tissus cérébraux. Cette technique est donc susceptible de d'apporter des informations sur les modifications biochimiques survenant en amont des déficits structurels et fonctionnels observés dans les démences. Parmi les métabolites d'intérêt au niveau cérébral, on peut citer notamment le N-acétyl aspartate (NAA), considéré comme un marqueur de la densité et de l'intégrité des neurones ; le myo-inositol, reflétant plutôt l'intégrité des cellules gliales ; ou encore la choline, impliquée dans la synthèse et le catabolisme des membranes et présente dans la myéline. Enfin la créatine, qui participe au

métabolisme énergétique dans les neurones et les cellules gliales, est quant à elle souvent considérée comme un marqueur de l'état physiologique global du tissu et est donc utilisée comme référence pour la mesure de divers ratios métaboliques.

Les études en SRMp ont permis d'identifier différentes perturbations biochimiques dans la MA par rapport au vieillissement normal. Chez ces patients, on observe notamment une diminution de la quantité de NAA traduisant une souffrance et/ou perte neuronale au niveau des régions cingulaires postérieures, frontales, temporales et pariétales [Loos et al., 2010; Graff-Radford & Kantarci, 2013]. Le glutamate et la glutamine apparaissent également globalement diminués par rapport aux sujets contrôles [Rupsingh et al., 2011], tandis que le myo-inositol est au contraire augmenté et suggère une réaction inflammatoire [Kantarci et al., 2000; Huang et al., 2001].

Dans la MCL, la majorité des études en SRMp se limitent à l'analyse de voxels uniques, sélectionnés au sein d'un petit nombre de régions cérébrales d'intérêt. Les résultats obtenus sont donc assez disparates et ne permettent pas la description d'un pattern général d'atteinte métabolique dans la MCL. Parmi les anomalies reportées par ces travaux chez les patients MCL comparés aux sujets âgés sains, on peut citer notamment une diminution de la concentration de NAA dans les régions occipitales [Zhong et al., 2014b], une augmentation de la concentration de myo-inositol et de choline dans le cortex cingulaire postérieur [Graff-Radford et al., 2014a], ou encore une diminution du NAA et une augmentation de la choline dans le thalamus [Delli Pizzi et al., 2015b]. Les données de Kantarci et al. [2004] confirment l'augmentation de la quantité de choline dans le cortex cingulaire postérieur, mais ne montrent en revanche aucune différence pour le myo-inositol dans cette structure. Enfin, une diminution des quantités de NAA, glutamate-glutamine et choline est observée au niveau des centres semi-ovales de la substance blanche [Molina et al., 2002].

Partant de ce constat, une étude plus récente [Su et al., 2016] a comparé des patients MCL et MA et des sujets contrôles, en prenant en compte l'ensemble du cerveau. Les résultats montrent une diminution significative de la plupart des métabolites cérébraux dans la MCL comparativement au vieillissement normal, avec notamment une diminution des ratios de NAA, choline, et myo-inositol (relativement à la créatine) au niveau du cortex cingulaire postérieur, du thalamus, des régions fronto-temporales et des noyaux gris centraux. A l'inverse, ces 3 ratios apparaissent augmentés dans les régions occipitales. Selon les auteurs, les diminutions observées pourraient refléter une perte de densité et d'intégrité neuronale, une diminution du métabolisme énergétique, mais également une diminution de la neuroinflammation au niveau local (en cohérence avec l'hypothèse d'une réponse inflammatoire précoce dans la MCL, qui diminuerait ensuite avec la progression de la maladie [Surendranathan et al., 2018]). Les résultats contrastés au sein des régions occipitales sont moins évidents à interpréter, mais suggèrent des mécanismes de compensation. Comparés cette fois aux patients MA, les patients MCL se distinguent principalement par une diminution plus importante du ratio glutamate-glutamine /créatine au niveau du cortex cingulaire postérieur, des hippocampes, du cortex temporal et des noyaux

caudés, susceptible de témoigner d'une dysfonction et/ou d'une perte de neurones glutamatergiques plus sévère.

Ces observations contrastent avec celles des études précédentes, en particulier pour le cortex cingulaire postérieur et les régions occipitales. Elles suggèrent toutefois la survenue de processus physiopathologiques spécifiques au niveau des régions occipitales, ce qui pourrait être cohérent avec les anomalies fonctionnelles objectivées en TEP, IRM fonctionnelle et EEG dans ces mêmes régions, ainsi qu'avec les déficits visuospatiaux et visuoperceptifs des patients MCL sur le plan neuropsychologique.

Au vu de la complexité des données actuelles en SRMp, d'autres analyses incluant l'ensemble du cerveau sont donc requises pour clarifier les perturbations métaboliques moléculaires associées à la MCL.

### **III. Problématique et objectifs**

Ce travail de thèse vise à explorer les bases cérébrales de la MCL par IRM multimodale.

Un premier objectif est d'étudier les modifications cérébrales fonctionnelles, structurelles et microstructurelles chez les patients MCL aux stades précoces (prodromal et de démence légère), en comparaison avec des sujets sains âgés et des patients MA. Cette approche précoce de la MCL est originale car les précédentes études à notre connaissance ont été centrées uniquement sur les stades de démence, le plus souvent léger à modéré. Nous souhaiterions ainsi enrichir les données de neuroimagerie disponibles sur la MCL, qui sont encore peu nombreuses comparées à la littérature sur la MA, et qui souffrent de résultats assez hétérogènes. Une meilleure compréhension des mécanismes cérébraux de la maladie ainsi que la comparaison des données avec celles issues d'autres maladies neurodégénératives cognitives sont très importantes, à la fois pour des raisons scientifiques et afin de favoriser un diagnostic plus efficace et plus précoce. L'IRM, technique de neuroimagerie non invasive et proposant de nombreuses modalités d'étude, constitue à cet égard un outil de choix.

Un second objectif est d'investiguer les liens potentiels entre ces modifications cérébrales et l'expression clinique de la maladie, pour permettre une meilleure connaissance des processus neurobiologiques contribuant à l'émergence des symptômes centraux de la MCL. Nous nous intéressons en particulier aux fluctuations, symptôme particulièrement typique mais également mal compris de la MCL, ayant un fort impact sur la qualité de vie des patients et de leurs aidants.

La partie expérimentale de cette thèse a été réalisée sous la forme de trois études :

- La première étude avait pour but d'évaluer les changements d'activité et de connectivité fonctionnelle au cours d'un paradigme visuoperceptif (comportant une condition active et une condition de repos) chez des patients MCL comparés à des patients MA et à des sujets sains âgés. Elle visait également à déterminer si ces changements sont susceptibles de contribuer aux troubles visuoperceptifs, aux hallucinations visuelles et aux fluctuations des patients MCL.
- La seconde étude visait à explorer les modifications du volume de matière grise et de la connectivité fonctionnelle à l'état de repos dans la MCL comparée à la MA et au vieillissement sain, ainsi que le rôle potentiel de ces modifications structurelles et fonctionnelles dans l'émergence des fluctuations chez les patients MCL.
- Enfin la troisième étude, qui est toujours en cours et dont seront présentés des résultats préliminaires, s'intéresse aux altérations cérébrales microstructurales mises en évidence par IRM quantitative multiparamétrique, chez des patients MCL et MA et des sujets sains âgés. Là encore, nous souhaitons interroger les liens entre ces mesures d'IRM et les symptômes centraux de la MCL, et plus particulièrement les hallucinations et fluctuations.

# SECONDE PARTIE : MÉTHODOLOGIE

---

<b>I. Participants au protocole AlphaLewyMA .....</b>	<b>78</b>
1. Modalités de recrutement.....	78
2. Description du protocole .....	79
<b>II. Méthodologie des analyses en IRM .....</b>	<b>81</b>
1. IRM fonctionnelle (IRMf) .....	80
2. Morphométrie basée voxel .....	93
3. IRM quantitative multiparamétrique.....	95

## SECONDE PARTIE : MÉTHODOLOGIE

---

Préalablement à la présentation des contributions expérimentales, nous introduirons dans cette seconde partie la cohorte dont sont issus les participants à nos études, ainsi que les différentes modalités d'IRM utilisées dans le cadre de cette thèse (IRM fonctionnelle, morphométrie basée voxel, IRM quantitative). Nous reprendrons pour cela des éléments théoriques généraux relatifs à ces modalités, tout en mettant l'accent sur les méthodes spécifiques employées dans nos travaux.

### I. Participants au protocole AlphaLewyMA

Ce travail de thèse a été réalisé dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique inter-régional "AlphaLewyMA" (N° IDRCB 2012-A00992-41), dirigé par le Pr Frédéric Blanc, avec comme promoteur les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS). Ce protocole multicentrique et longitudinal, débuté en 2013, a pour problématique initiale la question de l'apport du dosage de l'alpha-synucléine dans le diagnostic différentiel entre la MCL et la MA. Il inclut actuellement 249 patients pour le recueil de données cliniques, neuropsychologiques, biologiques et de neuroimagerie.

#### 1. Modalités de recrutement

Le recrutement des patients est réalisé par l'intermédiaire des services de neurologie et de gériatrie des HUS et du service de gériatrie des Hôpitaux Civils de Colmar, qui sont des équipes membres du Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CM2R) d'Alsace. Les volontaires âgés sains ont quant à eux été recrutés par le Centre d'Investigation Clinique et le CM2R des HUS.

Les critères d'inclusion pour les patients sont les suivants :

- Âge supérieur ou égal 45 ans ;
- Suspicion de diagnostic de MCL selon les critères de McKeith et al. [McKeith et al., 2005] ou de MA selon les critères de Dubois et al. [Dubois et al., 2007] ;
- Présenter au niveau syndromique soit un trouble cognitif léger, soit une démence légère ou modérée ;

Les sujets présentant des contre-indications pour l'IRM, un abus de substance, des déficits sensoriels ou moteurs, un trouble neurologique ou psychiatrique concomitant susceptible d'expliquer les symptômes, ou encore une pathologie mixte MCL-MA sont

exclus de l'étude. Pour être inclus, les volontaires sains doivent également être âgés de 45 ans ou plus, et ne présenter aucune plainte cognitive.

Les examens cliniques sont effectués par des médecins gériatres et/ou neurologues expérimentés et sont identiques pour les patients et les sujets sains, afin d'exclure chez ces derniers d'éventuels troubles cognitifs. Tous les participants font également l'objet d'un examen d'IRM cérébrale multimodal ainsi que d'une évaluation neuropsychologique approfondie.

Le protocole a obtenu la validation du Comité de Protection des Personnes (CPP) EST-IV de Strasbourg et tous les patients et volontaires sains fournissent un consentement éclairé sous forme écrite en vue de leur participation à l'étude.

## 2. Description du protocole

Le protocole AlphaLewyMA consiste en un suivi longitudinal des participants au travers de 12 visites, s'étalant sur 96 mois. Ce suivi prolongé vise à s'assurer que les patients MCL et MA n'évoluent pas vers une pathologie mixte MCL-MA ou ne développent pas de symptômes compatibles avec une maladie neurodégénérative autre que celle correspondant à leur groupe d'inclusion. Il permet également de connaître l'évolution naturelle de ces patients.

La chronologie des visites et les différents examens réalisés sont illustrés par la figure 18. Après un rendez-vous d'information suivi d'un délai de réflexion puis de la signature du consentement écrit, les participants réalisent une visite d'inclusion, qui comporte :

- Un recueil des données socio-démographiques (âge, sexe, latéralité, niveau socio-éducatif) et des antécédents familiaux de démence ;
- Une évaluation des critères diagnostiques de McKeith [2005] pour la MCL et de Dubois [2007] pour la MA ;
- Un examen clinique et neurologique approfondi, incluant notamment l'évaluation des troubles du comportement en sommeil paradoxal, du syndrome parkinsonien, des hallucinations visuelles, des fluctuations (voir annexe n°2 pour une description du test utilisé), des troubles neurovégétatifs, de la dépression, mais également de mesures plus générales telles que le niveau cognitif global et le niveau d'autonomie dans les activités quotidiennes ;
- Un examen neuropsychologique comprenant des tests de mémoire épisodique verbale, reconnaissance visuelle, contrôle exécutif, mémoire de travail, dénomination orale, capacités visuoperceptives et

visuospatiales, praxies gestuelles et théorie de l'esprit (pour le détail des tests utilisés, voir [Kemp et al., 2017]) ;

- Un examen d'IRM cérébrale permettant l'obtention d'images anatomiques pondérées en T1, en T2 ou FLAIR, d'images pondérées en T2\* acquises au cours d'un paradigme expérimental et à l'état de repos, d'images pondérées en diffusion, ou encore d'images destinées à des analyses quantitatives paramétriques (les différentes séquences utilisées seront détaillées plus loin) ;
- Un prélèvement sanguin (en vue du dosage de l'alpha-synucléine totale et phosphorylée) et une ponction lombaire (dosage de la tau totale, tau phosphorylée et de l'Aβ42) ;

Cette première visite peut être réalisée en plusieurs fois selon les habitudes et l'organisation pratique de chaque centre, et un délai de 3 mois est accordé pour effectuer l'ensemble des tests.

Pour les patients, les visites sont d'abord espacées de 6 mois, puis à partir de la visite 6 les examens clinique, neurologique et neuropsychologique ainsi que l'évaluation des critères diagnostiques sont renouvelés tous les 12 mois. L'IRM cérébrale est répétée tous les 24 mois, et le prélèvement sanguin uniquement à 72 mois. Les volontaires sains participent uniquement aux visites à 24, 48, 72 et 96 mois comportant l'imagerie cérébrale et les prélèvements biologiques.

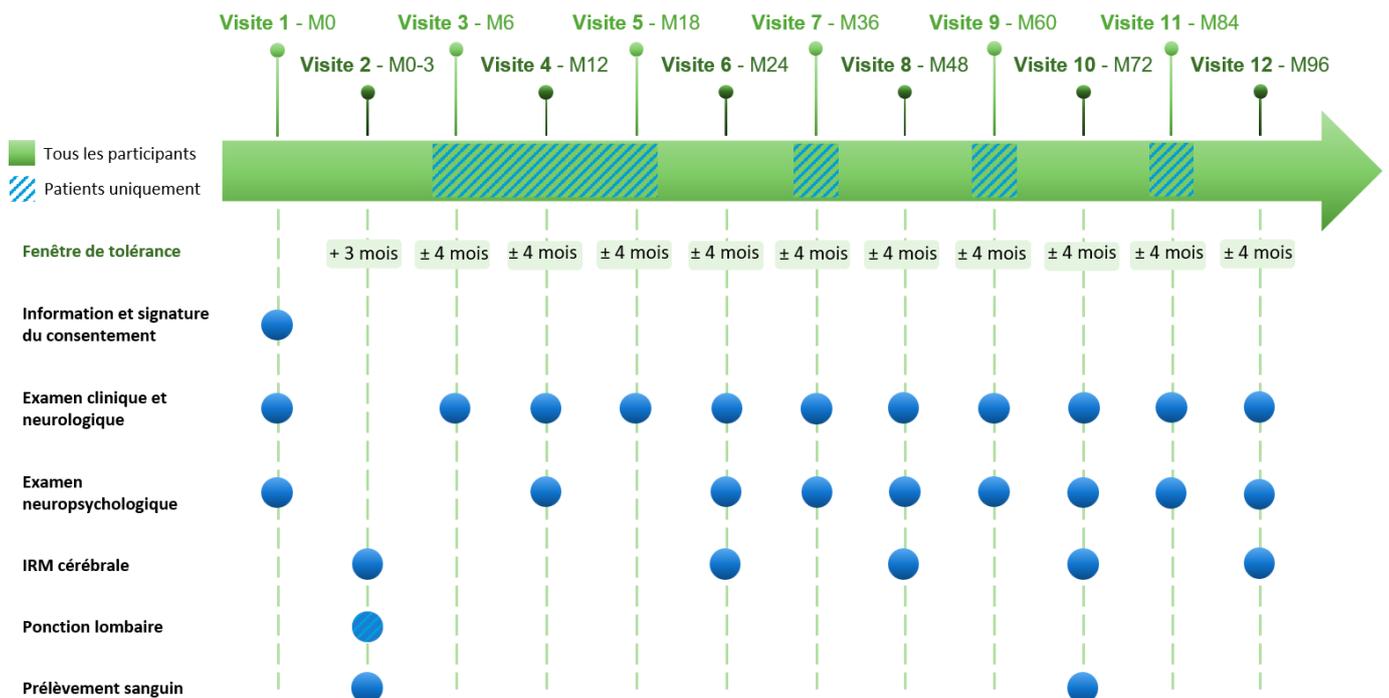


Figure 18 - Chronologie et contenu des visites réalisées par les participants dans le cadre du protocole AlphaLewyMA.

## II. Méthodologie des analyses en IRM

Toutes les données d'IRM ont été acquises par le biais de la plateforme d'imagerie IRIS du laboratoire ICube, sur une machine SIEMENS 3T VERIO (Siemens, Erlangen, Allemagne) équipée d'une antenne réceptrice tête à 32 canaux. Dans la présente section, nous précisons la méthodologie associée aux différents types d'analyses IRM réalisées dans le cadre de cette thèse.

### 1. IRM fonctionnelle (IRMf)

Les deux premières études de ce projet de thèse comportent des analyses de connectivité fonctionnelle, effectuées à partir de données d'IRMf à l'état de repos et pendant une tâche visuoperceptive.

#### a. Origine du signal

En IRMf, le signal mesuré est le signal lié au taux d'oxygénation du sang, également appelé contraste BOLD (de l'anglais *blood oxygen level dependent*). Ce dernier constitue un marqueur indirect de l'activité cérébrale, au travers des variations locales et transitoires de l'oxygénation sanguine [Ogawa et al., 1990 ; Logothetis & Wandell, 2004].

En effet, comme l'illustre la figure 19, l'activation d'une région cérébrale s'accompagne d'une augmentation de la demande métabolique, liée à une hausse de la consommation de glucose et d'oxygène. En réponse à cette demande, il se produit une augmentation du débit et du volume sanguin cérébral au niveau local, qui correspond au phénomène de couplage neurovasculaire. Cet apport sanguin surcompense la consommation d'oxygène par les neurones, l'augmentation du débit étant plus importante que la perte de sang oxygéné. Cela a pour conséquence une augmentation de la concentration tissulaire en oxyhémoglobine (hémoglobine sous forme oxygénée) qui est diamagnétique, relativement à la concentration en désoxyhémoglobine (hémoglobine sous forme désoxygénée), qui possède une susceptibilité magnétique plus élevée et est donc qualifiée de paramagnétique [Pauling & Coryell, 1936].

Le changement de ce ratio entraîne donc une modification des propriétés magnétiques locales du tissu cérébral, qui se traduit par une légère augmentation du signal mesurable en IRMf (qui correspond généralement au temps de relaxation transverse total ou T2\*). Cette variation de signal étant ténue (de l'ordre de 1-5%) [Gore, 2003], il est nécessaire de répéter les acquisitions pour pouvoir réaliser des études statistiques.

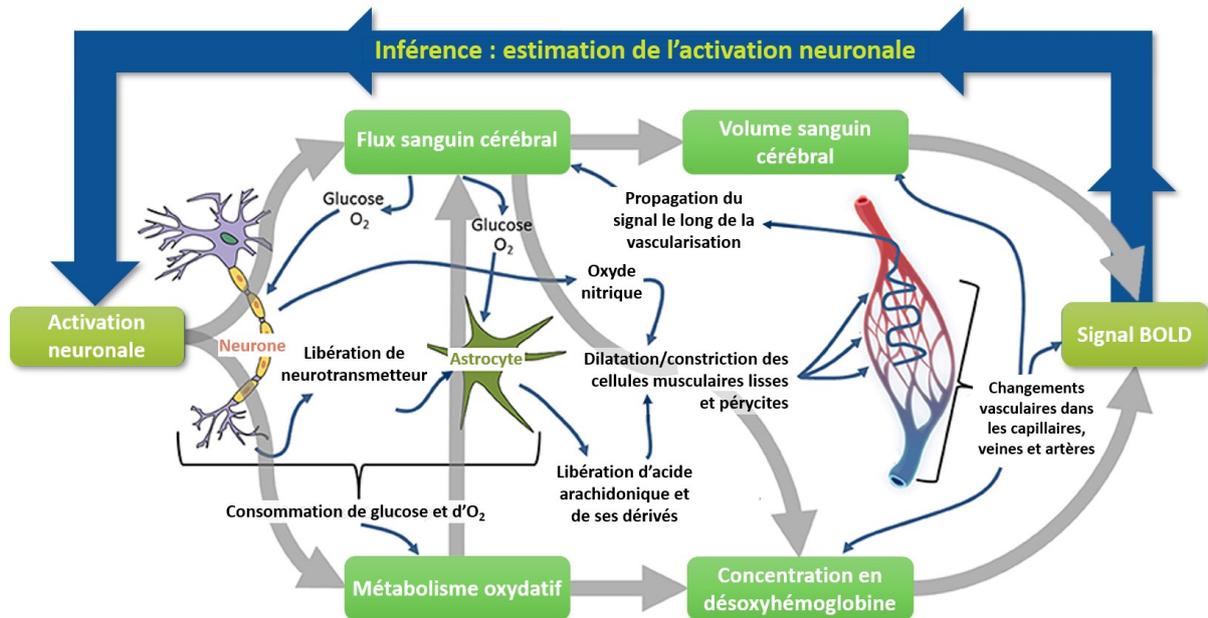
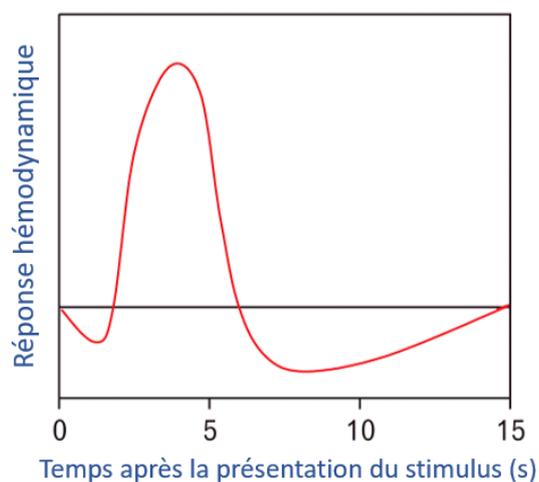


Figure 19 - Illustration schématique des principaux mécanismes neurophysiologiques à l'origine du signal BOLD. D'après [Martin, 2014].

Cette réponse hémodynamique n'est bien sûr pas simultanée par rapport à l'activation neuronale. Différentes études utilisant des paradigmes visuels ou moteurs [Glover, 1999; Liu et al., 2000] ont permis de décrire l'évolution du signal BOLD en réponse à une stimulation, et de la modéliser sous la forme d'une fonction canonique appelée fonction de réponse hémodynamique (voir figure 20). Cette dernière se caractérise par une petite diminution initiale ou "dip" du signal, potentiellement due à la consommation d'oxygène précédant l'augmentation du flux et du volume sanguins, suivie d'une augmentation progressive qui atteint son maximum 5 à 6 secondes après le stimulus. Le signal décroît ensuite progressivement jusqu'à passer en dessous de la ligne de base, puis retrouve son niveau initial au bout d'environ 20 secondes [Logothetis & Wandell, 2004].

Il existe donc un décalage temporel entre l'activation neuronale et la mesure d'IRMf. Dans le cadre d'un paradigme d'activation, la réponse BOLD peut toutefois être prédite en convoluant la fonction de réponse hémodynamique canonique avec le déroulement temporel des stimulations effectuées (principe illustré par la figure 22).



**Figure 20 - Fonction de réponse hémodynamique canonique en réponse à un stimulus bref.** D'après [Lee et al., 2017].

La technique de l'IRMf par contraste BOLD présente quelques limites. Tout d'abord la localisation anatomique des régions cérébrales activées suppose que la réponse hémodynamique à l'origine du signal BOLD ne soit pas trop distante de la zone d'activation neuronale. Or différents travaux ont montré que ces deux phénomènes n'étaient pas toujours co-localisés [Segebarth et al., 1994; Krings et al., 2001], ce qui peut entraîner des erreurs d'interprétation [Delmaire et al., 2007]. Par ailleurs, les oscillations à basses fréquences (0,01-0,1Hz) du signal BOLD mesurées en IRMf peuvent être influencées par d'autres facteurs que l'activation neuronale, tels que :

- Des signaux physiologiques, (notamment respiratoires et cardiaques) dont la contribution, bien que limitée et se situant dans des gammes de fréquences plus élevées (<0,3Hz), peut conduire à la détection de corrélations temporelles erronées [Birn et al., 2006] ;
- Ou encore des mouvements physiques de la personne scannée, et en particulier les mouvements oculaires [Power et al., 2012] ;

Différentes méthodes ont été développées pour supprimer ce signal indésirable. Elles peuvent consister notamment à enregistrer les composantes physiologiques et les mouvements tout au long de l'acquisition pour appliquer ensuite des corrections lors du prétraitement des images [Weissenbacher et al., 2009], ou à supprimer la contribution des signaux de la substance blanche et du LCR au signal global à l'aide d'un modèle de régression, ou encore à appliquer un filtre passe-bande pour éliminer les fréquences ne correspondant pas au signal BOLD [Power et al., 2014].

## b. Acquisition des images

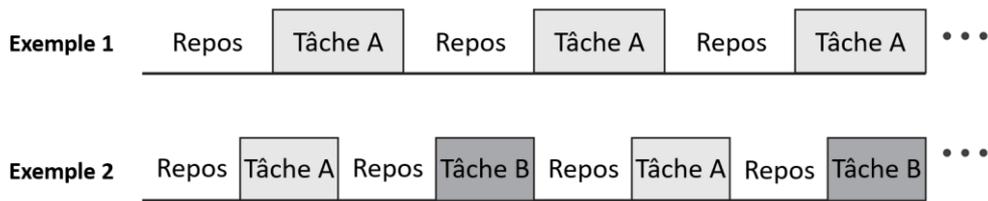
Il est possible de réaliser des études d'IRMf à l'état de repos ou bien au cours d'un paradigme cognitif, sensoriel ou moteur. Dans le premier cas, le participant reçoit

simplement pour consigne de rester éveillé tout en bougeant le moins possible. Dans le second, il se voit proposer une tâche spécifique, au cours de laquelle il reçoit des stimulations et peut être amené à fournir des réponses (par exemple en appuyant sur un bouton-réponse). La séquence de stimuli utilisée est appelée paradigme expérimental, et est conçue en fonction du type d'activité cérébrale que l'on cherche à étudier. Le signal BOLD étant un signal relatif et non une mesure absolue, les études d'activation nécessitent de comparer différentes conditions expérimentales (ou états cognitifs), pour mettre en évidence par soustraction les régions cérébrales dont le signal diffère de l'une à l'autre [Faillenot, 2014]. On utilise donc en général une ou plusieurs conditions d'intérêt, ainsi qu'une condition contrôle qui peut être l'état de repos ou alors une tâche permettant d'éliminer par soustraction les activations non spécifiques ou sans intérêt quant à la problématique de l'étude. Cette méthode d'étude, souvent désignée sous le terme d'IRM d'activation, permet de déterminer les différentes régions cérébrales spécifiquement impliquées dans certains processus cognitifs, moteurs ou sensoriels.

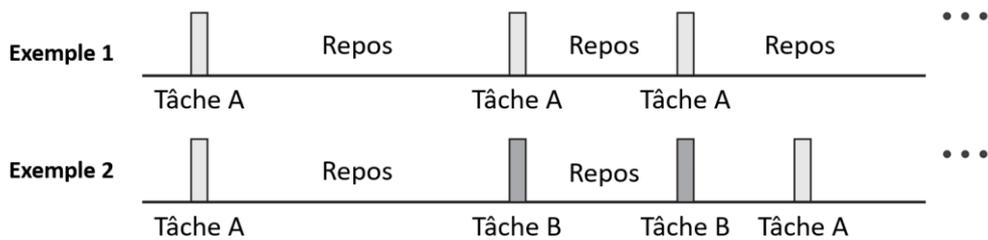
Il existe deux types de paradigmes d'IRMf [Lee et al., 2017], illustrés en figure 21:

- Les paradigmes dits "en blocs" qui consistent en une succession de trains de stimuli (ou blocs) d'une durée de quelques dizaines de secondes, au sein desquels les stimuli sont présentés de manière répétitive à intervalles réguliers. Dans chaque bloc, les réponses hémodynamiques liées aux différents stimuli vont se chevaucher et former un plateau, ce qui permet l'analyse de l'activité cérébrale "moyenne" en réponse au bloc.
- Les paradigmes événementiels, dans lesquels des stimuli de courte durée sont présentés individuellement, selon un enchaînement temporel pseudo-aléatoire qui évite les effets d'anticipation de la part du participant. Dans ce cas, le signal a le temps de retrouver son niveau de base après chaque stimulus et chaque réponse peut être analysée individuellement.

## Paradigme en blocs



## Paradigme événementiel



**Figure 21 - Exemples schématiques de paradigmes d'IRMf en blocs et événementiel.** Dans les deux types de paradigmes, l'exemple 1 correspond à un design alternant une tâche unique et une condition de repos. L'exemple 2 illustre un design comportant deux tâches et une condition de repos. D'après [Lee et al., 2017].

Les séquences d'IRMf les plus classiquement utilisées pour obtenir le contraste BOLD sont des séquences en écho de gradient ( $T2^*$ ), de type écho-planar (ou EPI, de l'anglais echo-planar imaging). Elles présentent en général un temps de répétition variant entre 2 et 3 secondes, pour une durée moyenne d'acquisition d'une dizaine de minutes dans le cas d'une étude à l'état de repos. Cette durée est en revanche plus longue pour les études utilisant un paradigme d'activation, car la comparaison de l'activité cérébrale entre plusieurs conditions expérimentales par des analyses statistiques fiables requiert l'acquisition d'un certain nombre de volumes cérébraux pour chacune de ces conditions. La résolution spatiale est de l'ordre de quelques millimètres.

### c. Prétraitement des images

Les images ainsi acquises doivent ensuite faire l'objet de différents prétraitements, indispensables à la réalisation d'analyses statistiques ultérieures à l'échelle du groupe. Ces opérations peuvent être appliquées grâce à différents outils et logiciels spécifiques tels que Statistical Parametric Mapping (SPM, The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College, London, UK) ou encore Functional MRI of the brain Software Library (FSL, Oxford University, UK). L'ordre et la nature des prétraitements effectués peuvent varier légèrement en fonction du type d'acquisition et des analyses envisagées. Dans notre cas, les principales étapes appliquées avec SPM12 sont les suivantes :

- 1) Un filtrage temporel passe-bas (car les images étaient issues d'une séquence concomitante ASL-BOLD), afin de conserver uniquement les fréquences spécifiques au signal BOLD. La fréquence de coupure (0,112 Hz) est définie selon l'article de Chuang et al. [2008] ;
- 2) La correction du décalage temporel inter-coups (ou slice timing correction) en cas d'acquisition multi-coups, au moyen d'une interpolation temporelle du signal en chaque voxel de l'image ;
- 3) La correction des artefacts liés aux inhomogénéités locales du champ magnétique B0 (qui induisent en des distorsions spatiales ou des pertes de signal et affectent particulièrement les zones d'interface entre air et tissu, telles que les régions orbito-frontales), à l'aide d'une cartographie du champ B0 acquise avant les images fonctionnelles ;
- 4) La correction des mouvements de la tête du participant (rotations et translations dans les trois directions de l'espace) permettant de réaligner toutes les images sur une image prise comme référence.
- 5) La coregistration qui correspond pour chaque sujet au recalage des images fonctionnelles sur une image anatomique pondérée en T1. Cette opération est une étape préalable en vue d'analyses de groupe, qui permet un réalignement ultérieur plus précis des images fonctionnelles issues de différents participants (lors de l'étape de normalisation décrite ci-après), en utilisant les images anatomiques qui ont une meilleure résolution spatiale.
- 6) La normalisation, consistant en un recalage non rigide de toutes les images coregistrées dans un espace commun. Ce dernier peut être un espace propre à la cohorte de sujets étudiée, ou alors un espace de référence tel que celui du Montreal National Institute (MNI), qui est le plus utilisé et propose un système de coordonnées ayant pour origine la commissure blanche antérieure, avec l'axe des y passant par la commissure blanche postérieure. Dans nos études, l'approche utilisée est la méthode "Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra" (DARTEL), dans laquelle un template spécifique du groupe de patients est d'abord créé et sert ensuite de référence pour le recalage des images vers l'espace MNI. Cette méthode montre une bonne précision en termes de normalisation [Ashburner, 2007].
- 7) Un lissage spatial, consistant à appliquer sur les images un noyau gaussien isotrope. Ce traitement a pour résultat une augmentation du rapport signal à bruit mais aussi une perte de certains détails (ex : hautes fréquences) dans l'information contenue par l'image. Son but est de limiter la variabilité inter-individuelle résiduelle en termes de

normalisation spatiale, et d'accroître la normalité de la distribution des données en vue des analyses statistiques [Ashburner & Friston, 2000].

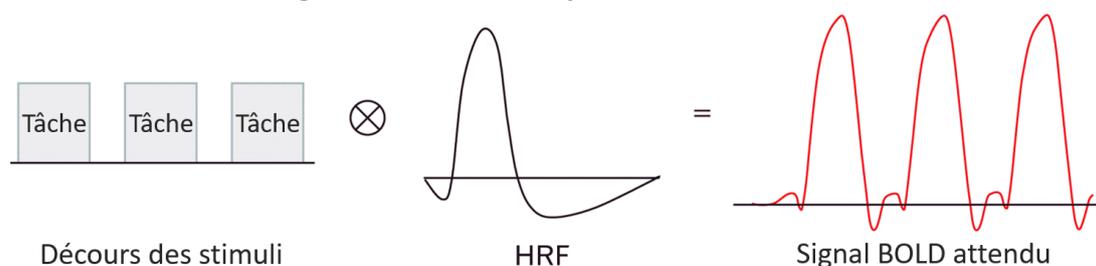
Des étapes complémentaires de débruitage peuvent ensuite être appliquées pour s'affranchir des artefacts de mouvement ou physiologiques résiduels. La méthode "Anatomical Component-based noise Correction" ou aCompCor [Behzadi et al., 2007; Muschelli et al., 2014], que nous avons employée, en est un exemple : son principe est de modéliser l'influence du bruit sur le signal en chaque voxel comme une combinaison linéaire de plusieurs facteurs, estimés au moyen d'une analyse en composantes principales (principal component analysis ou PCA) du signal dans des régions cérébrales de non intérêt. Plus précisément, aCompCor estime pour chaque sujet les composantes principales du signal au sein de la matière blanche et du LCR, puis régresser ces composantes du décours temporel du signal en chaque voxel des images en les incluant en tant que covariables de nuisance dans un modèle linéaire généralisé. En parallèle de ces composantes de bruit, le modèle inclut comme autres covariables de non-intérêt les paramètres de mouvements individuels calculés lors de l'étape 3 des prétraitements décrits ci-dessus, ainsi qu'une covariable visant à annuler l'effet "ramp-up" du signal BOLD en début de session.

Cette approche est une bonne alternative à la régression par le signal global moyen (calculé comme la moyenne des décours temporels de l'ensemble des voxels du cerveau) qui est susceptible d'induire des corrélations négatives erronées lors des analyses de connectivité fonctionnelle [Murphy et al., 2009; Weissenbacher et al., 2009]. Elle a montré des résultats satisfaisants comparativement à d'autres techniques de débruitage telles que la méthode ICA-AROMA, qui est très utilisée en connectivité fonctionnelle [Ciric et al., 2017].

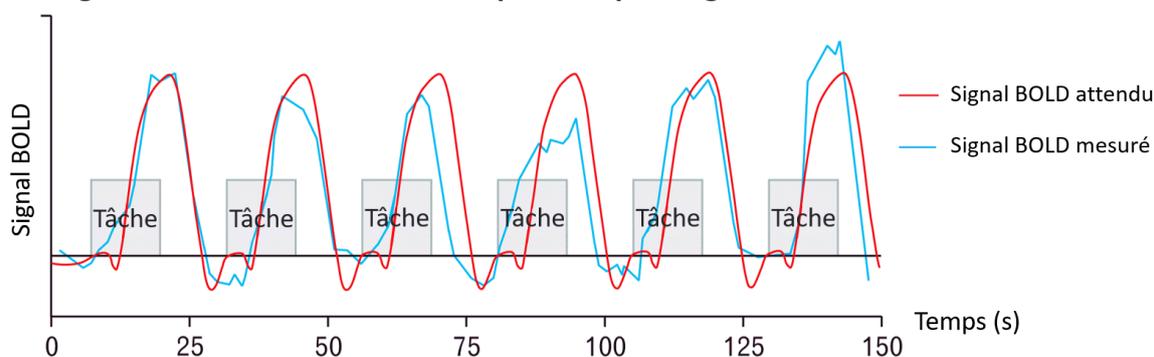
#### d. Analyses statistiques d'activation

Une fois les images prétraitées, si un paradigme expérimental a été utilisé, il est possible de réaliser des analyses d'activation afin de déterminer les régions cérébrales activées lors d'une tâche ou d'un processus cognitif donné. Ce type d'analyses nécessite d'abord de modéliser le signal BOLD théorique attendu au vu du paradigme expérimental (voir figure 22), puis d'estimer l'effet de chaque facteur du modèle théorique de façon à minimiser l'erreur résiduelle par rapport aux données réellement observées, et enfin de réaliser des tests statistiques correspondant à des contrastes entre plusieurs conditions expérimentales pour un sujet ou un groupe de sujets, ou entre plusieurs groupes de sujets pour une même condition expérimentale. Les résultats sont visualisés sous forme de cartes statistiques, qui permettent de localiser spatialement les régions cérébrales dont le signal BOLD diffère d'une condition à l'autre.

## A Modélisation du signal BOLD attendu par convolution avec l'HRF



## B Signal BOLD attendu et mesuré pour un paradigme en blocs



**Figure 22 - Principe de modélisation du signal BOLD théorique attendu dans un voxel unique en réponse à un paradigme en bloc.** Dans le modèle linéaire généralisé, on estime la relation linéaire entre le signal BOLD attendu et le signal BOLD observé. HRF : hemodynamic response function (réponse hémodynamique). D'après [Lee et al., 2017].

Le modèle statistique le plus couramment utilisé est le modèle linéaire généralisé (generalized linear model ou GLM) [Friston et al., 1994], qui correspond à une généralisation du modèle de régression linéaire et a pour but de déterminer la contribution respective de différents facteurs (effets des différentes conditions d'un paradigme expérimental, effets induits par des phénomènes indésirables tels que les mouvements de tête du sujet, les mouvements respiratoires ou cardiaques, le bruit thermique, etc.) dans le signal mesuré à l'intérieur de chaque voxel de l'image. Pour cela, le déroulement temporel du signal dans chaque voxel est modélisé par une combinaison linéaire de fonctions explicatives, à laquelle s'ajoute un terme d'erreur résiduelle, représentant la part non expliquée du signal (voir figure 23). Plus précisément, le GLM est une régression linéaire multiple selon laquelle le signal BOLD  $y_{j,t}$  est acquis au voxel  $j$  à l'instant  $t$  et peut donc s'écrire sous la forme suivante [Skeif, 2017] :

$$y_{j,t} = X\beta_j + \epsilon_j = \sum_{r=1}^R x_t^r \beta_j^r + \epsilon_{j,t}$$

Où  $y_{j,t}$  est un vecteur de dimension  $N$  (correspondant au nombre de volumes cérébraux) représentant le signal BOLD dans le voxel  $j$  à l'instant  $t$ , avec  $t = n$  TR (temps de répétition),  $n \in \llbracket 1;N \rrbracket$ . L'effet des différents facteurs explicatifs est représenté par  $X\beta_j$  où  $X$  est une matrice de dimension  $N \times R$  et  $\beta_j$  sont les coefficients de régression linéaire (vecteur de dimension  $R$ ). Enfin  $\epsilon_{j,t}$  représente l'erreur résiduelle.

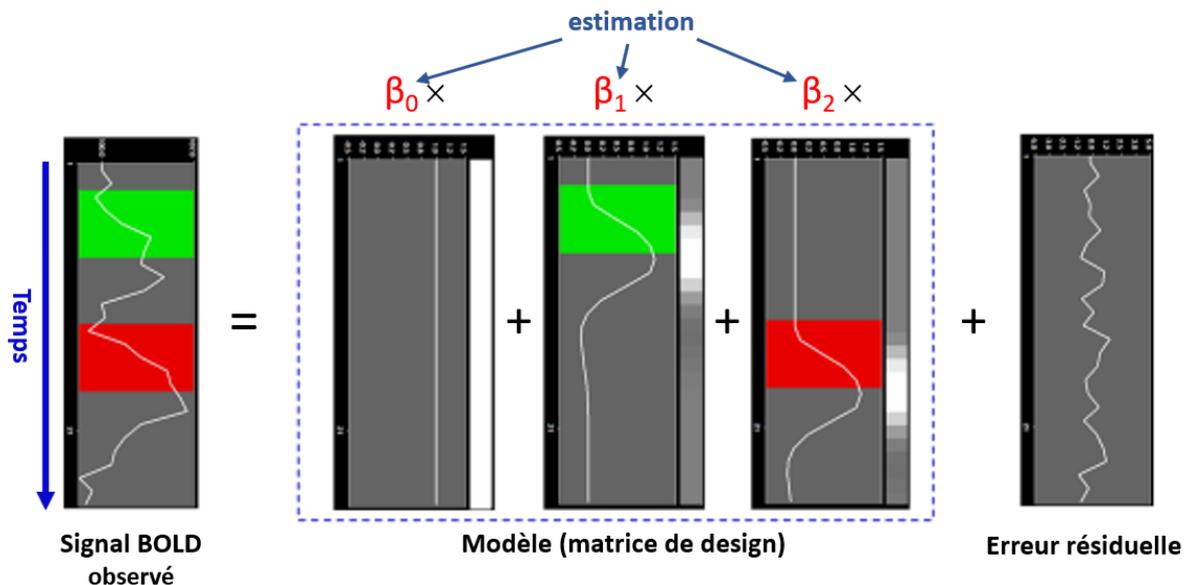


Figure 23 - Principe du modèle linéaire généralisé (GLM) en IRMf. Source de l'image : <http://www.brainvoyager.com>

Parmi les facteurs explicatifs du modèle (qu'on appelle également régresseurs) les différentes conditions du paradigme expérimental sont modélisées en convoluant le dérouls temporel des stimuli correspondants avec la fonction de réponse hémodynamique canonique. Une fois tous les facteurs définis, les paramètres  $\beta_j$  du modèle sont estimés par la méthode dite des moindres carrés, indépendamment pour chaque voxel (estimation massivement univariée). Pour chaque facteur explicatif, une image est ensuite créée, dans laquelle chaque voxel présente une valeur de  $\beta$  estimée. Des tests statistiques T ou F peuvent alors être effectués pour étudier les différences de signal BOLD entre différentes conditions expérimentales chez un même sujet. Les résultats sont générés sous forme de cartes statistiques où chaque voxel correspond à une valeur de T ou F [Penny et al., 2011].

Un second GLM peut ensuite être réalisé à partir de cartes  $\beta$  individuelles ou des contrastes de premier niveau, pour effectuer des analyses de groupe. Dans ce nouveau modèle, on définit des régresseurs correspondant à des caractéristiques des sujets (groupe pathologique, âge, sexe, etc.). On procède ensuite à de nouveaux tests statistiques, dont les résultats visualisés sous forme de cartes statistiques permettront de comparer les activations cérébrales entre les groupes pour les différentes conditions du paradigme.

## e. Analyses de connectivité fonctionnelle

Un second phénomène pouvant être étudié à partir des images d'IRMf est la connectivité fonctionnelle. Cette approche (que nous avons brièvement présentée dans la section II.2.b de la partie Introduction) permet d'appréhender les bases cérébrales de certains processus cognitifs, sensoriels ou moteurs en considérant le cerveau à une échelle plus globale, par l'étude des interactions entre différentes régions cérébrales qui constituent des réseaux fonctionnels. En IRMf, la connectivité fonctionnelle est étudiée à travers la corrélation entre les décours temporels du signal BOLD mesurés dans des paires de régions cérébrales, au cours d'un paradigme expérimental ou à l'état de repos. Il existe pour cela plusieurs méthodes d'analyse :

- La première est l'approche par ensemencement (ou *seed-based connectivity*), que nous avons employée dans les études 1 et 2 de cette thèse. Elle consiste à examiner la corrélation entre d'une part le décours temporel moyen du signal BOLD dans une région source préalablement sélectionnée, et d'autre part le décours temporel moyen mesuré dans une ou plusieurs autres régions d'intérêt (on parle alors d'analyse ROI-to-ROI), ou encore le décours temporel mesuré voxel par voxel dans tout le reste du cerveau, de manière à obtenir une carte de connectivité fonctionnelle (on parle dans ce cas d'analyse "seed-to-voxel"). Les deux types d'analyses sont représentés dans la figure 24. Cette approche par ensemencement constitue une méthode efficace pour valider ou invalider des hypothèses formulées a priori concernant la connectivité fonctionnelle entre certaines régions cérébrales. La nécessité de sélectionner préalablement des régions sources rend toutefois plus difficile l'examen de la connectivité cérébrale à l'échelle globale.

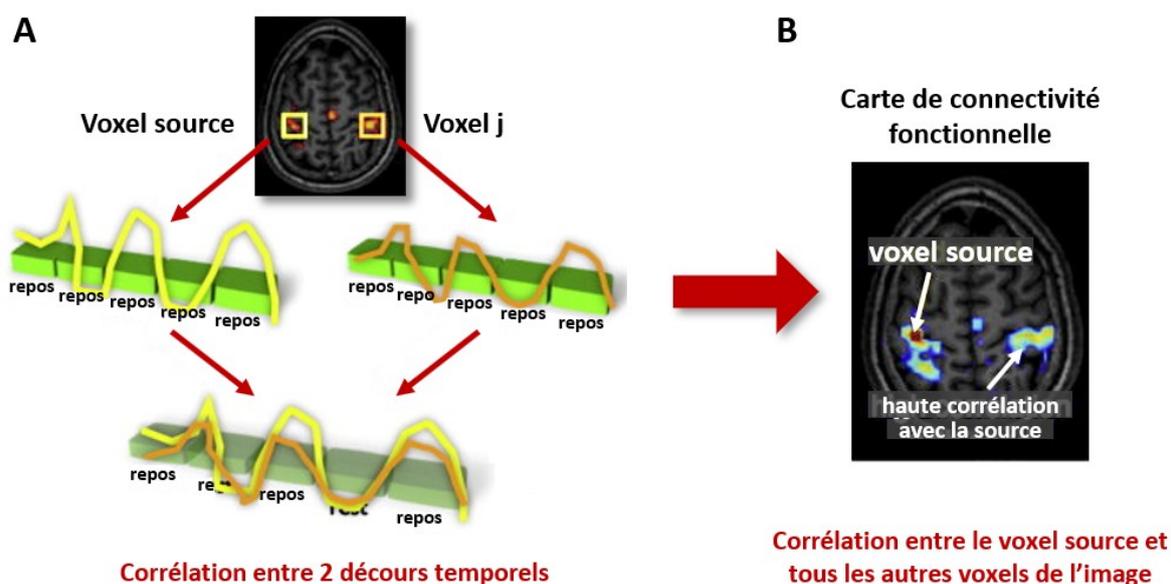
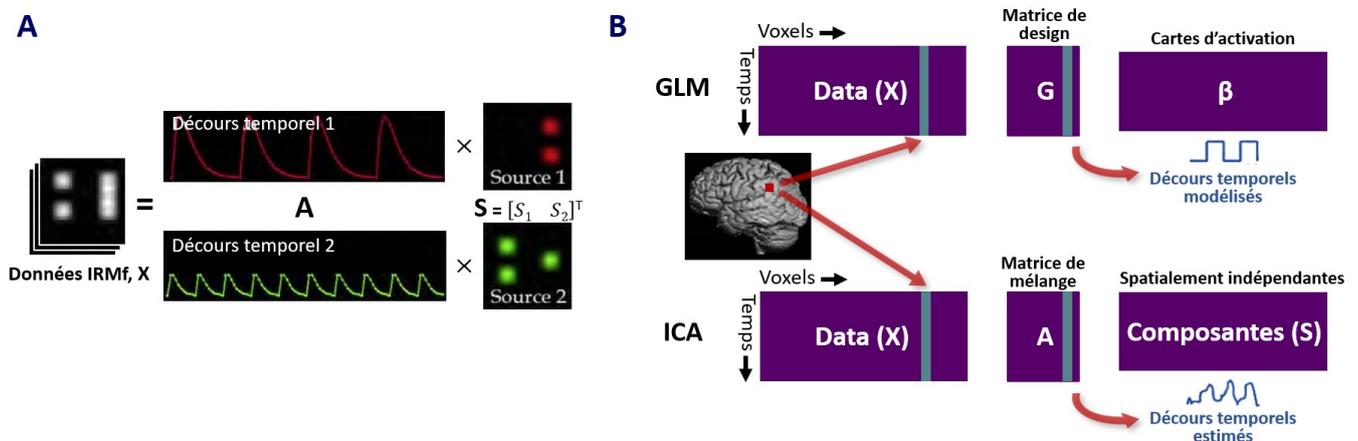


Figure 24 - Principe des analyses de connectivité fonctionnelle par ensemencement (seed-based) à l'état de repos. A) Pour étudier la connectivité fonctionnelle entre un voxel source et une

région d'intérêt  $j$ , on calcule la corrélation entre les décours temporels du signal mesurés dans chacune de ces deux zones. Une corrélation élevée indique un haut niveau de connectivité. B) Pour étudier toutes les connexions fonctionnelles du voxel source, le décours temporel du signal dans ce voxel peut être corrélé avec celui de tous les autres voxels du cerveau. On obtient alors une carte de connectivité fonctionnelle. D'après [Van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010].

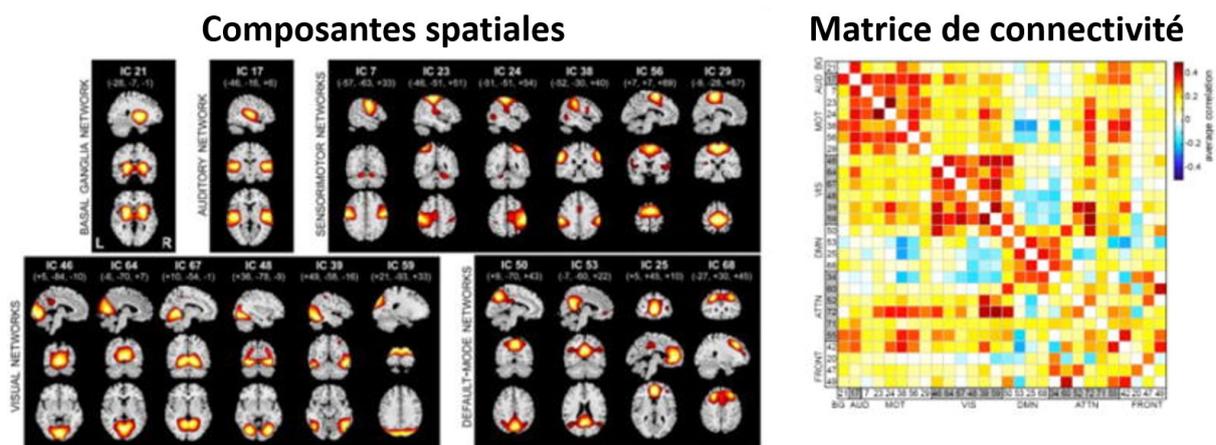
D'autres types d'approches plus exploratoires ont été développés pour étudier les patterns de connectivité fonctionnelle dans l'ensemble du cerveau, sans nécessité de définir en amont une région d'intérêt.

- La méthode la plus utilisée est sans doute l'analyse en composantes indépendantes (*independent component analysis* ou ICA) [Calhoun et al., 2001, 2008]. Initialement développée pour la séparation de sources à l'aveugle dans des travaux mêlant traitement du signal et neurologie [Jutten, 1987; Bell & Sejnowski, 1995], l'ICA a pour but d'extraire des sources statistiquement indépendantes à partir d'un signal mélangé. Plus précisément, elle vise à déterminer, uniquement à partir des observations disponibles et donc sans modèle a priori, une transformation linéaire qui minimise autant que possible la dépendance statistique entre les potentielles sources du signal [Sourty, 2016]. Dans le cadre de l'IRMf (voir figures 25 et 26), on utilise le plus souvent une ICA spatiale, dans laquelle les observations sont les volumes acquis au cours de la session, et les sources recherchées correspondent à des clusters de voxels présentant un décours temporel très proche, qui sont spatialement indépendants et que l'on appelle des composantes. Ces différentes composantes permettent une cartographie des co-activations fonctionnelles dans l'ensemble du cerveau, et peuvent correspondre à des réseaux de connectivité fonctionnelle intrinsèque, mais aussi à du bruit physiologique ou des artefacts.



**Figure 25 - Principe de l'analyse en composantes indépendantes (ICA).** A) Illustration du principe de l'ICA : le signal d'IRMf mesuré est considéré comme la combinaison linéaire des signaux de plusieurs sources. L'ICA extrait ces sources ainsi que les décours temporels associés. B) Comparaison du modèle linéaire général (GLM) et de l'ICA en IRMf : le GLM nécessite de modéliser le signal BOLD attendu, alors que l'ICA estime des décours temporels à partir des données en maximisant l'indépendance spatiale entre les composantes. D'après [Calhoun et al., 2009].

Il est possible de réaliser une ICA à partir des données d'un sujet unique, à l'état de repos ou au cours d'une tâche, mais également à l'échelle d'un groupe, pour identifier des réseaux cérébraux partagés entre les différents individus. Les résultats obtenus dépendent du nombre de composantes estimées, qui doit être choisi en fonction du type d'étude : pour une étude de groupe, on estime en général 15 à 60 composantes, de façon à obtenir en priorité les réseaux fonctionnels partagés par tous les sujets. Pour un sujet unique, il peut être intéressant d'extraire plus de composantes pour étudier les caractéristiques individuelles spécifiques des réseaux, en veillant juste à ne pas trop les subdiviser). Au-delà de l'étude des réseaux fonctionnels, cette méthode peut également être utilisée à des fins de débruitage des données, en isolant les composantes correspondant à des artefacts [Thomas et al., 2002].



**Figure 26 - Exemples de données obtenues à l'issue d'une ICA spatiale de groupe.** Les composantes estimées sont visualisables sous forme de cartes spatiales, superposées sur une image anatomique de référence. La matrice de connectivité représente les corrélations entre les décours temporels des différentes composantes. *D'après [Calhoun & Adali, 2012].*

Le logiciel Group ICA of fMRI toolbox ou GIFT (<http://mialab.mrn.org/software/gift>) est l'outil le plus utilisé pour réaliser des ICA de groupe dans le cadre d'études de connectivité fonctionnelle. Nous l'avons employé dans le cadre de la première étude de cette thèse, afin de d'identifier des composantes fonctionnelles spécifiques du paradigme expérimental proposé aux participants.

L'ICA est une méthode pertinente pour l'étude la connectivité fonctionnelle car elle évalue les potentielles corrélations entre tous les voxels du cerveau, et autorise des comparaisons inter-groupes (par le biais de "back reconstructions" individuelles pouvant être générées à la suite d'une analyse de groupe). Elle présente toutefois quelques inconvénients tels qu'une certaines variabilité des résultats en fonction des paramètres choisis pour l'analyse et de la méthode de sélection des composantes pertinentes, et une interprétation clinique moins évidente que dans le cas des analyses par ensemencement [Van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010].

- Parmi les autres méthodes d'analyse ne nécessitant pas de modèle a priori, on peut citer également l'analyse en composante principale (*principal component analysis* ou PCA) [Friston et al., 1993b] et les techniques de clustering [Cordes et al., 2002; Thirion et al., 2006; Van den Heuvel et al., 2008]. La PCA est basée sur la décomposition en valeurs singulières, qui vise à créer un nouvel espace de données de dimension plus faible que celle des données d'origine. Les nouvelles données sont appelées composantes principales et sont estimées de manière à expliquer le maximum de la variance des données de départ [Skeif, 2017]. Le clustering a pour principe général de regrouper les données en différentes classes distinctes, chaque classe étant le plus homogène possible par rapport à un critère pré-établi. Il existe de multiples méthodes de clustering pouvant être appliquées à l'IRMf, permettant de regrouper des voxels en régions ou réseaux cohérents, à partir du signal fonctionnel qu'ils contiennent [Goutte et al., 1999].

Bien que chaque méthode présente des avantages et inconvénients spécifiques, les approches d'ensemencement, ICA et clustering fournissent globalement des résultats assez concordants en termes de connectivité fonctionnelle. Les réseaux classiques de connectivité intrinsèque tels que le DMN, le réseau fronto-pariétal ou encore le réseau de saillance identifiés au moyen de ces différentes méthodes présentent en effet une bonne correspondance anatomique d'une étude à l'autre, indépendamment de l'approche [Van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010].

## 2. Morphométrie basée voxel

La seconde étude de cette thèse comprend également des analyses morphométriques, visant à évaluer la perte de matière grise régionale dans la MCL à partir de données d'IRM structurelle. La morphométrie correspond à l'étude de la structure du cerveau à travers la quantification de la taille et de la forme de régions ou sous-régions cérébrales [Bansal et al., 2008]. Les analyses peuvent être effectuées manuellement ou à l'aide de différentes méthodes automatisées, et se baser sur des mesures de forme, volume, surface ou encore épaisseur corticale. On distingue principalement les méthodes ciblant une région d'intérêt et les approches voxel à voxel permettant l'étude du cerveau entier. La technique de morphométrie basée voxel la plus utilisée et qui a été employée dans le cadre de notre étude est la "voxel-based morphometry" ou VBM [Ashburner & Friston, 2000].

### a. Acquisition et prétraitement

La méthode VBM se base sur des images anatomiques pondérées en T1, présentant une résolution de l'ordre du millimètre. Le prétraitement de ces images (voir figure 27) inclut généralement les étapes suivantes, dont l'ordre peut, là encore, varier :

- Une segmentation en six classes de tissus (matière grise, matière blanche, LCR, tissus non cérébraux) ainsi qu'une correction des biais d'intensité [Ashburner & Friston, 2005] ;
- Une normalisation des images vers l'espace MNI, dans notre cas avec l'approche DARTEL ;
- Une modulation, étape facultative qui vise à conserver la quantité totale de matière grise présente dans les données d'origine, en ajustant l'intensité de chaque voxel en fonction la déformation appliquée lors de la normalisation (grâce aux cartes de déformation ou matrices jacobiniennes obtenues lors de cette précédente étape).
- Un lissage spatial (voir section II.1.C).

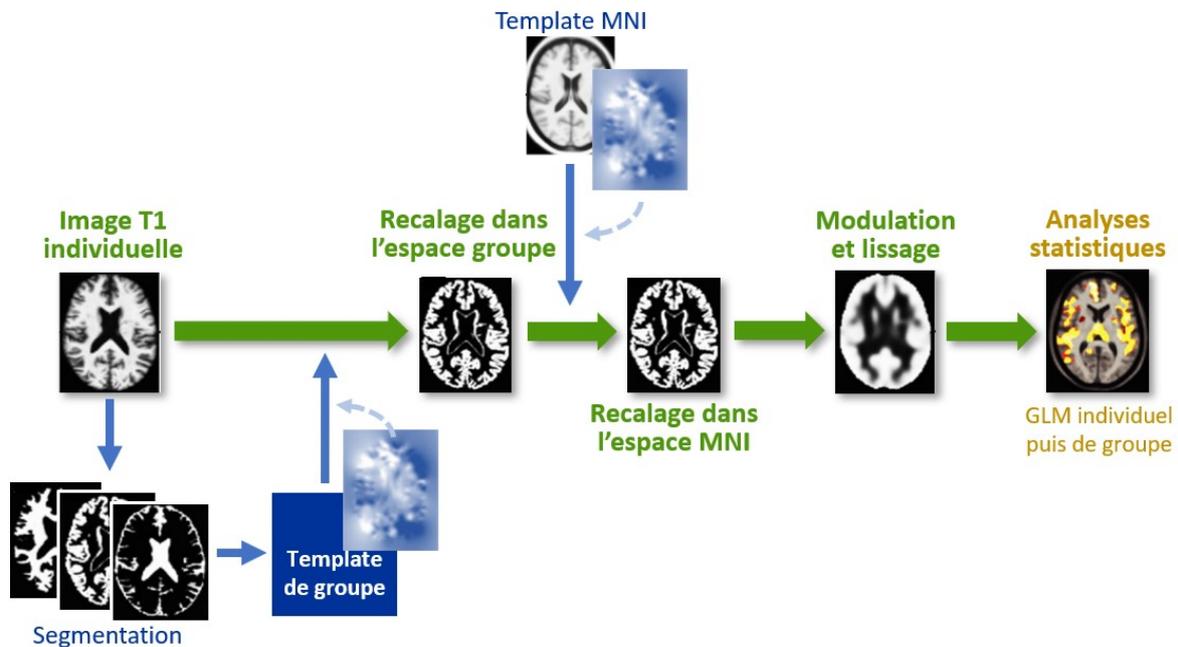


Figure 27 - Schéma des différentes étapes de prétraitement des images effectuées dans le cadre des analyses en VBM de la thèse. Abréviations : GLM : modèle linéaire généralisé, MNI : espace de référence du Montreal Neurological Institute. Adapté d'après [Greve, 2011].

## b. Analyses statistiques

Les analyses statistiques sont ensuite effectuées à l'aide d'un GLM, qui permet d'établir des comparaisons intergroupes du volume de matière blanche ou grise dans chaque voxel du cerveau. Lorsque les images ont été modulées au cours des prétraitements, il est courant d'inclure parmi les régresseurs du modèle la mesure du volume intracrânien total, afin de s'affranchir des variations de volume dues à des différences de taille de la boîte crânienne entre les participants. Les résultats sont obtenus sous forme de cartes statistiques permettant d'identifier les structures cérébrales concernées par les différences intergroupes.

### 3. IRM quantitative multiparamétrique

La dernière modalité d'IRM ayant été utilisée dans le cadre de cette thèse est l'IRM quantitative, que nous avons brièvement introduite dans la section II.1.d. Cette technique a pour principe de cartographier voxel par voxel la valeur absolue d'un paramètre physique choisi, caractéristique du tissu biologique, et permet la mise en évidence de modifications cérébrales à l'échelle microstructurale. Dans notre cas, les paramètres étudiés sont les temps de relaxation R1, R2 et R2\*, la fraction de protons liés à des macromolécules (*macromolecular proton fraction* ou MPF), ainsi que les paramètres de diffusion suivants : fraction d'anisotropie (FA), diffusivité moyenne (DM), diffusivité axiale (DA), diffusivité radiale (DR).

#### a. Acquisition des images

Plusieurs types de séquences sont nécessaires pour acquérir les images permettant la mesure de ces différents paramètres. Pour notre étude, les séquences utilisées étaient les suivantes :

- Pour le R1 et la MPF : une séquence 3D d'écho de gradient (*gradient echo* ou GRE) permettant l'imagerie par transfert d'aimantation quantitative ;
- Pour le R2 : une séquence 3D précession libre en régime stationnaire équilibré (*balanced steady-state free precession* ou bSSFP, parfois également appelée *True fast imaging with steady state precession* ou TrueFISP).
- Pour le R2\* : une séquence 3D d'écho de gradient multi-échos (MGRE), dans notre cas avec 8 temps d'écho (en effet pour obtenir ce paramètre il est d'abord nécessaire d'échantillonner la décroissance du signal dans une image pondérée en T2\* selon plusieurs temps d'échos) ;
- Pour les paramètres de diffusion : une séquence d'écho de spin 2D EPI (EP2D) dont le gradient de diffusion ( $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ ) a ici été appliqué dans 30 directions successives ;
- En complément, une séquence 2D multi-coupes "XFL" [Amadon et al., 2011] a permis l'obtention d'une carte des distorsions du champ B1. Une carte du champ B0 a également été acquise grâce à une séquence 2D GRE "*field map*".

Les détails techniques de ces différentes séquences sont précisés dans la troisième partie "Contributions expérimentales". Les images de chaque sujet ont ensuite été contrôlées visuellement afin d'exclure celles présentant une anomalie anatomique ou des artefacts importants.

## b. Estimation des cartes paramétriques

→ Paramètres de DTI :

A partir des images pondérées en diffusion, la méthode DTI permet de modéliser la diffusion des molécules d'eau à l'intérieur des tissus sous la forme d'une ellipse caractérisée par trois vecteurs ( $V_1$ ,  $V_2$  et  $V_3$ ), dont les amplitudes sont appelées valeurs propres ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$ ). Le vecteur ayant la valeur propre la plus élevée représente la direction préférentielle de diffusion [Basser et al., 1994; Le Bihan et al., 2001]. Ces différents éléments sont illustrés par la figure 28.

Cette ellipse correspond mathématiquement à un tenseur symétrique et positif, pouvant être représenté par une matrice 3 x 3. Elle nécessite lors de l'acquisition d'appliquer le gradient de diffusion dans au minimum six directions non colinéaires, et permet ensuite d'appréhender les mouvements de l'eau dans toutes les directions de l'espace.

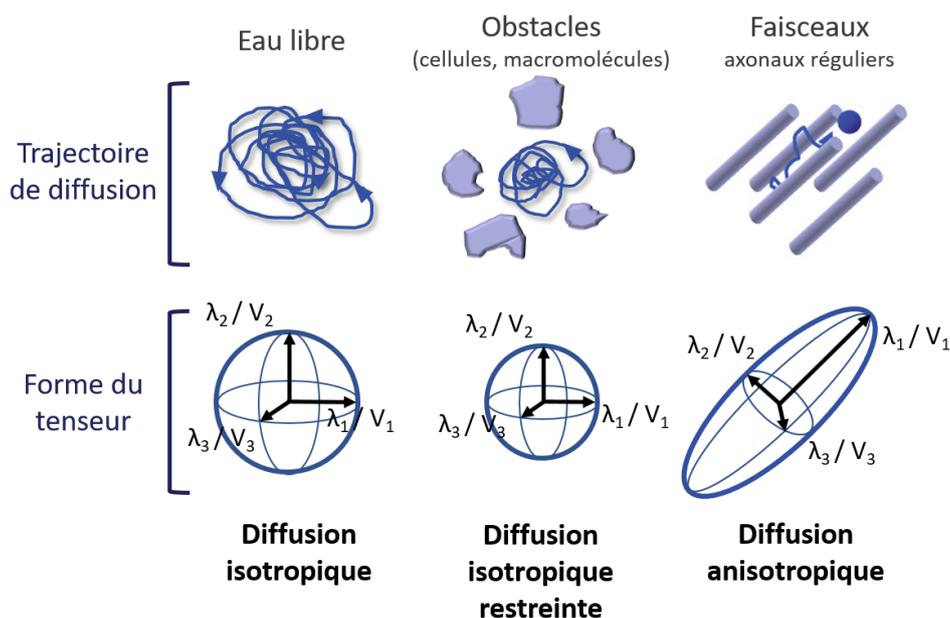


Figure 28 - Représentation schématique de l'ellipse du tenseur de diffusion en fonction de l'environnement microstructural des molécules d'eau.  $\lambda_i / V_i$  : vecteurs du tenseur et valeurs propres associées. Adapté à partir de [Mukherjee et al., 2008].

A partir de ce tenseur, il est possible d'extraire différents paramètres fournissant des informations sur l'intégrité des tissus cérébraux à l'échelle microstructurale [Basser & Pierpaoli, 1996]. La FA et la DM en sont des exemples. Comme son nom l'indique, la FA reflète le caractère anisotrope de la diffusion, c'est-à-dire la non-uniformité de cette diffusion dans les différentes directions de l'espace : sa valeur varie entre 0 pour une diffusion totalement isotrope et 1 pour une diffusion totalement anisotrope. Elle peut être calculée à partir des différentes valeurs propres du tenseur selon la formule suivante :

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

La DM quantifie l'amplitude moyenne de la diffusion et correspond donc à la moyenne des trois valeurs propres du tenseur (soit  $(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$ ). En parallèle de ces deux indices qui sont les plus utilisés en DTI, on peut également déterminer les coefficients de DA ( $\lambda_1$ ) et de diffusivité radiale ou DR  $((\lambda_2 + \lambda_3)/2)$ , qui reflètent l'amplitude de diffusion dans la direction parallèle à l'axe principal de diffusion du tenseur, et dans le plan perpendiculaire à cet axe, respectivement.

→ Autres paramètres :

- Pour chaque participant, la carte de R1 (= 1/T1) a été estimée, à partir de l'image pondérée en transfert de magnétisation, en prenant en compte les inhomogénéités du champ B1.
- La carte de R2 (=1/T2) a été obtenue à l'aide de la méthode DESPOT2 décrite par Jutras, Wachowicz & Zanche [2016], à partir de l'image pondérée en T1 et de l'image bSSFP, en prenant en compte les inhomogénéités du champ B1.
- La carte de R2\* a été calculée par le biais d'un ajustement linéaire du logarithme des images de magnitude 3D MGRE obtenues pour chaque temps d'écho de la séquence MGRE.
- La carte de MPF a été obtenue selon la méthode sur point unique décrite par Yarnykh [2016], à partir de l'image pondérée en transfert de magnétisation et d'une image de référence (elle-même reconstruite à partir de cartes de R1 et de densité de protons).

### c. Post-traitements

Les différentes cartes paramétriques obtenues ont ensuite été normalisées selon la procédure suivante :

- Estimation des transformations successives nécessaires pour effectuer un recalage rigide des images sources vers les images anatomiques (T1 MP-RAGE) de chaque sujet, puis un recalage rigide + affine de ces images anatomiques vers un template spécifique de la cohorte dans l'espace MNI, à l'aide de la fonction "multivariate template construction" de l'outil ANTs (Advanced Normalization Tools, Penn Image Computing And Science Laboratory, University of Pennsylvania) ;
- Recalage des cartes paramétriques sur le template de groupe dans l'espace MNI en appliquant les différentes transformations préalablement calculées ;

- Lissage spatial des cartes en prenant en compte les déterminants jacobiens de chaque sujet afin de préserver les valeurs quantitatives des paramètres dans chaque voxel, selon une procédure décrite par Draganski et al. [2011].

#### d. Analyses statistiques

Des comparaisons intergroupes voxel à voxel sont ensuite réalisées pour chaque paramètre séparément, à l'aide d'un GLM.

# TROISIEME PARTIE :

## CONTRIBUTIONS EXPERIMENTALES

---

Introduction à l'étude 1 .....	100
<b>Etude 1 - Perturbations de la connectivité fonctionnelle en condition de repos chez des patients MCL soumis à un paradigme visuoperceptif. ....</b>	<b>100</b>
Conclusion et introduction à l'étude 2.....	118
<b>Etude 2 - Modifications du volume de matière grise et de la connectivité fonctionnelle dans la MCL comparée à la MA et au vieillissement normal : lien avec les fluctuations.....</b>	<b>120</b>
Conclusion et introduction à l'étude 3.....	148
<b>Etude 3 – Etude des modifications microstructurelles dans la MCL aux stades précoces par IRM quantitative multiparamétrique. ....</b>	<b>151</b>

## TROISIÈME PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

---

### Introduction à l'étude 1

Les troubles visuospatiaux et visuoperceptifs sont deux symptômes typiquement observés chez les patients MCL à l'examen neuropsychologique, les premiers pouvant être présents dès le stade prodromal et les seconds apparaissant plutôt au stade de démence [Kemp et al., 2017]. Les bases cérébrales de ces perturbations neurovisuelles, ainsi que leur lien éventuel avec les hallucinations visuelles caractérisant la MCL, demeurent méconnues. En dépit des anomalies de perfusion et de métabolisme dans les régions occipitales fréquemment décrites chez ces patients [Metzler-Baddeley, 2007 ; McKeith et al., 2017], de précédents travaux en IRMf d'activation suggèrent davantage une implication des régions visuelles de plus haut niveau (occipito-pariétales et occipito-temporales) [Taylor et al., 2012]. La connectivité fonctionnelle sous-tendant la visuoperception n'a par ailleurs pas été étudiée dans le cas des patients MCL.

Dans ce contexte, nous avons conduit une première étude d'IRMf basée sur un paradigme visuoperceptif alternant une condition active et une condition de repos, qui a été proposé à des patients MCL et MA au stade prodromal ou de démence légère et à des sujets âgés sains. Les objectifs de cette expérience étaient tout d'abord de déterminer si les difficultés visuoperceptives observées chez les patients MCL s'accompagnent de modifications de la connectivité fonctionnelle dans les régions visuelles, mais aussi de voir si ces éventuelles perturbations sont également présentes à l'état de repos et donc susceptibles de participer à l'émergence des hallucinations visuelles. Du fait de la probable origine multi-réseaux de ces deux symptômes, la connectivité fonctionnelle des réseaux fronto-pariétaux gauche et droit, impliqués dans différents mécanismes attentionnels, a également été investiguée. Enfin, au vu de l'importance démontrée de l'intégrité du DMN pour permettre une allocation efficace des ressources vers les réseaux actifs durant une tâche ("*task-positive networks*"), nous souhaitons évaluer la présence de possibles perturbations fonctionnelles au sein de ce réseau au cours du paradigme.

### **Etude 1 - Perturbations de la connectivité fonctionnelle en condition de repos chez des patients MCL soumis à un paradigme visuoperceptif.**

Original Research Article

# Functional Disconnectivity during Inter-Task Resting State in Dementia with Lewy Bodies

Eléna Chabran<sup>a</sup> Daniel Roquet<sup>a</sup> Daniel Gounot<sup>a</sup> Marion Sourty<sup>a</sup>  
Jean-Paul Armspach<sup>a</sup> Frédéric Blanc<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>IMIS/Neurocrypto, French National Centre for Scientific Research (CNRS), ICube Laboratory and Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), University of Strasbourg, Strasbourg, France; <sup>b</sup>Geriatrics Day Hospital and Neuropsychology Unit, Geriatrics Department and Neurology Service, Memory Resources and Research Centre (CMRR), University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France

## Keywords

Dementia with Lewy bodies · Functional MRI · Visuoception · Independent component analysis

## Abstract

**Aims:** Limited research has been done on the functional connectivity in visuo-perceptual regions in dementia with Lewy bodies (DLB) patients. This study aimed to investigate the functional connectivity differences between a task condition and an inter-task resting state condition within a visuo-perceptual paradigm, in DLB patients compared with Alzheimer disease (AD) patients and healthy elderly control subjects. **Methods:** Twenty-six DLB, 29 AD, and 22 healthy subjects underwent a detailed clinical and neuropsychological examination along with a functional MRI during the different conditions of a visuo-perceptual paradigm. Functional images were analyzed using group-level spatial independent component analysis and seed-based connectivity analyses. **Results:** While the DLB patients scored well and did not differ from the control and AD groups in terms of functional activity and connectivity during the task conditions, they showed decreased functional connectivity in visuo-perceptual regions during the resting state condition, along with a temporal impairment of the default-mode network activity. Functional connectivity disturbances were also found within two attentional-executive networks and between these networks and visuo-perceptual regions. **Conclusion:** We found a specific functional profile in the switching between task and resting state conditions in DLB patients. This result could help better characterize functional impairments in DLB and their contribution to several core symptoms of this pathology such as visual hallucinations and cognitive fluctuations.

© 2018 S. Karger AG, Basel

Eléna Chabran  
ICube Laboratory Uds-CNRS UMR7357 – IMIS Team  
Institut de Physique Biologique  
4 rue Kirschleger, FR–67085 Strasbourg Cedex (France)  
E-Mail elena.chabran@icube.unistra.fr

## Introduction

Dementia with Lewy bodies (DLB) is a frequent cognitive neurodegenerative disorder, accounting for 15–20% of all pathologically diagnosed dementia cases [1]. Its main clinical characteristics, along with the dementia, are cognitive and vigilance fluctuations, recurrent and detailed visual hallucinations, and spontaneous features of parkinsonism [2].

One of the cognitive features that appear to be typical in DLB patients is visuo-perceptual impairment. Previous studies indicated that both visuo-perceptual and visuo-spatial functions are particularly impaired in DLB patients. Indeed, 70–80% of DLB patients experience frequent visual hallucinations [2–4], which are one of the core diagnostic criteria of the disease. Regarding visuo-spatial abilities, these patients show a more severe deficit than Alzheimer disease (AD) patients in shape copying tasks [5], and this deficit already exists in the mild cognitive impairment stage [6, 7]. DLB patients also demonstrate lower scores than AD patients in visual discrimination tasks (length, size, angle) and space-motion perception tasks (dot position, motion perception) [8]. Regarding visuo-perception, DLB patients show more impairment than AD patients in object and form recognition tasks (overlapping figures, form perception, object decisions) [8, 9] as well as in simpler and better controlled tasks, such as the fragmented letters task from the Visual Object and Space Perception (VOSP) battery [10]. All these results suggest that DLB patients experience visual processing deficits, affecting the perception of both objects and space. In terms of timing, a recent study [11] showed that visuo-spatial impairments are already present from the prodromal stage in DLB patients, while visuo-perceptual impairments seem to appear later, at the dementia stage.

The precise underlying mechanisms of these neuropsychological deficits are still unclear: different SPECT and PET imaging studies summarized by Metzler-Baddeley [12] describe reduced blood flow and glucose metabolism in the occipital lobes, including primary visual cortex and visual association cortex, in DLB patients. In contrast, the few functional MRI studies on this topic reported a relative preservation of functional activity in lower visual areas, suggesting that the visuo-perceptual impairment in these patients is rather related to disturbances in higher visual areas [13]. This hypothesis is supported by the results of other studies showing the absence of significant grey matter atrophy in the occipital lobe in DLB patients [14], and no difference in visual-cortical excitability compared to controls [15].

Along with these specific visual impairments, current research has also investigated functional abnormalities during the resting state in DLB patients, with a particular focus on the default-mode network (DMN) and its possible participation in cognitive fluctuations. Mostly known for its involvement in self-referential cognition, consciousness, and memory [16], this network also plays a crucial role in attentional performance as its deactivation is a condition for a successful allocation of neural resources to task-positive regions [17]. Several recent studies revealed functional disturbances of the DMN in AD patients, including connectivity and deactivation impairments [18–20].

Findings regarding the DMN in DLB patients in previous fMRI studies are mixed, ranging from heightened [21] to decreased [22] deactivation during task, compared to controls and AD patients. Similarly, previous studies reported either decreased [23], spared [24], or less impaired [25, 26] connectivity across DMN nodes during resting state in DLB patients compared to AD patients. Finally, regarding DMN functional connectivity in relation to other networks during the resting state, Galvin et al. [27] found increased connectivity between the precuneus (a core region of the DMN) and regions in the dorsal attention network (DAN), along with decreased connectivity between the precuneus and the frontoparietal executive control networks and the visual cortices in DLB patients.

The aim of this study was to investigate the functional connectivity differences between a task condition and a resting condition within a visuo-perceptual paradigm, in DLB patients

compared to AD patients and healthy elderly control subjects. Our questions were firstly to determine if the visuoperceptual impairment observed in DLB patients was related to functional connectivity disturbances in the corresponding visual regions, and secondly to assess whether such disturbances could also be present during the resting state condition of the paradigm and therefore potentially contribute to the visual hallucinations that characterize DLB patients. Lastly, we aimed to determine if the changes in task-based connectivity in these patients could relate to a DMN functional impairment during the paradigm.

## Methods

### *Participants*

The study included 77 subjects, divided into three groups: 26 patients with DLB, 29 patients with AD, and 22 healthy elderly control subjects. DLB and AD patients were recruited from the Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) at the University Hospital of Strasbourg, France, including Neurology and Geriatric Medicine Departments. Control subjects were recruited through the Clinical Investigation Centre (CIC) of the hospital. The study was approved by the Est-IV protection committee (Strasbourg), and all included subjects provided written informed consent.

To be included, the subjects had to be over the age of 45 years and to be native speakers of French. Exclusion criteria were as follows: contraindication to MRI, alcohol or substance abuse, sensory or motor disability, additional neurological or psychiatric conditions that could explain the symptoms, focal cerebral lesions shown on brain imaging, and co-occurrence of DLB and AD.

DLB and AD patients were diagnosed by experienced neurologists and geriatricians on the basis of the McKeith criteria [1, 2] and the Dubois criteria [28], and the control participants were examined in the same way as patients to exclude any occult mild cognitive impairment or dementia cases. The potential presence of medial temporal atrophy was assessed using the Scheltens visual rating scale on brain MRI scans for the three groups. All participants underwent detailed clinical and neuropsychological evaluations, including: assessment of motor parkinsonism with the unified Parkinson's Disease Rating Scale III [29], assessment of hallucinations with the Parkinson's Disease Associated Psychotic Symptoms Questionnaire [30], the Mayo Clinic Fluctuation Scale [31], the Clinician Assessment of Fluctuation Scale, the MMSE, the Trail Making Test (TMT) A and B, the Delayed Matching-to-Sample 48 items (DMS-48), and the French version of the Frontal Assessment Battery (*Batterie Rapide d'Evaluation Frontale* or BREF). The evaluation also included various subtests from the VOSP battery: number location, cube analysis, object decision, silhouettes, dot position. For a comprehensive description of the different neuropsychological assessments, see Kemp et al. [11].

### *MRI Data Acquisition*

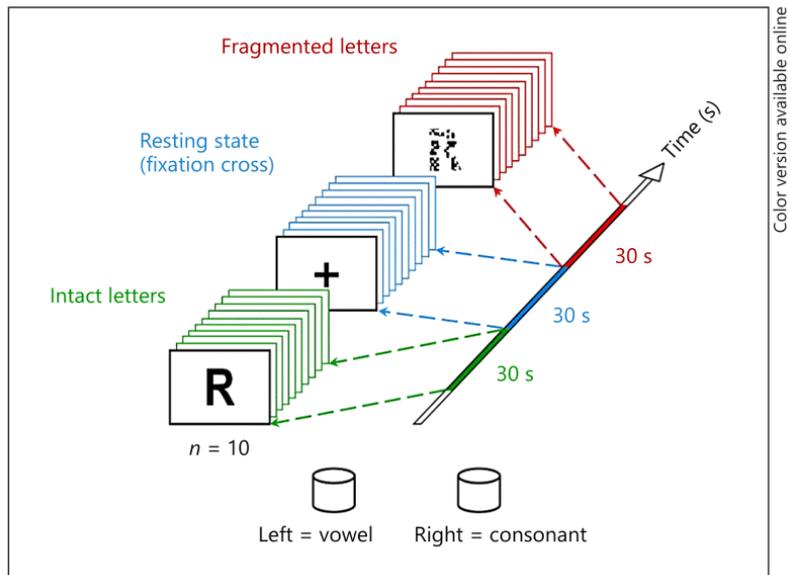
Participants were scanned on a Siemens Verio 3T scanner equipped with a 32-channel head coil (Siemens, Erlangen, Germany). The 203 whole-brain T2\*-weighted echo planar images were collected using a concomitant blood oxygen level-dependent (BOLD) and arterial spin labelling sequence. The parameters were: repetition time = 3 s; flip angle = 90°; echo time = 21 ms; inversion time 1 = 600 ms; inversion time 2 = 1,325.1 ms; field of view = 152 × 256 × 112 mm; matrix size = 38 × 64 × 28; 4-mm isotropic voxels. The first volume was intended for arterial spin labelling measurement; thus, it was not considered for BOLD analysis. One whole-brain T1-weighted image was also acquired within the same session. The parameters were: repetition time = 1.9 s; flip angle = 9°; echo time = 2.53 ms; inversion time = 900 ms; field of view = 192 × 192 × 176 mm; 1-mm isotropic voxels.

### *Functional MRI Stimulus Presentation*

The visual stimuli were back-projected onto a screen near the scanner, and the participants could see them via a mirror placed above their eyes. The visuoperceptual task was adapted from the fragmented letters subtest of the VOSP battery [32]. This battery contains eight tests, each focusing on one component of space or object perception “while minimizing the involvement of other cognitive skills” [32] and has the advantage of requiring simple responses from the participants.

The task (Fig. 1) consisted of 18 blocks of 10 images, each image being displayed for 3 s. Three types of stimuli were used: intact letters, fragmented letters (i.e., letters whose shape has been degraded by randomly removing small rectangular areas), and one central cross (displayed for 30 s). All stimuli in each block were

**Fig. 1.** Visuo-perceptual paradigm adapted from the Visual Object and Space Perception (VOSP) fragmented letters test. The task consisted of 18 blocks of 10 images, each image being displayed for 3 s. Three types of blocks were presented: two visuo-perceptual conditions (intact letters and fragmented letters) alternating with a resting state condition. Participants were asked to indicate the type of each letter (consonant or vowel) by pushing the corresponding button.



Color version available online

the same type and the blocks of letters alternated with the “baseline” blocks with the central cross. During the blocks of intact letters or fragmented letters, the instruction was to determine whether the letter was a consonant or a vowel, and to indicate the response by pushing the corresponding button. The aim of this instruction was to ensure a sufficient processing of the stimuli by the participants. The blocks with the central cross corresponded to a resting state condition, where no response was needed: the subjects were simply asked to look at the screen.

A practice session was held outside the scanner prior to the fMRI experiment. Participants were presented with 3 blocks of stimuli (one of each condition) on a computer screen, following the same parameters as the fMRI paradigm.

#### *MRI Image Processing*

Images from each subject were processed using the Statistical Parametric Mapping 12 toolbox (SPM12, The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) with the following steps: low-pass filtering at 0.112 Hz to remove arterial-spin labelling frequencies; slice-timing correction; rigid body registration and  $B_0$  field inhomogeneity correction; coregistration to the T1-weighted anatomical image; spatial normalization to Montreal National Institute space using the DARTEL approach with an 8-mm full width at half-maximum Gaussian kernel. Images were not modulated during the normalization procedure. Data from 7 participants were excluded due to excessive motion (maximum displacement greater than 2 mm in any direction or maximum angular motion greater than 2°).

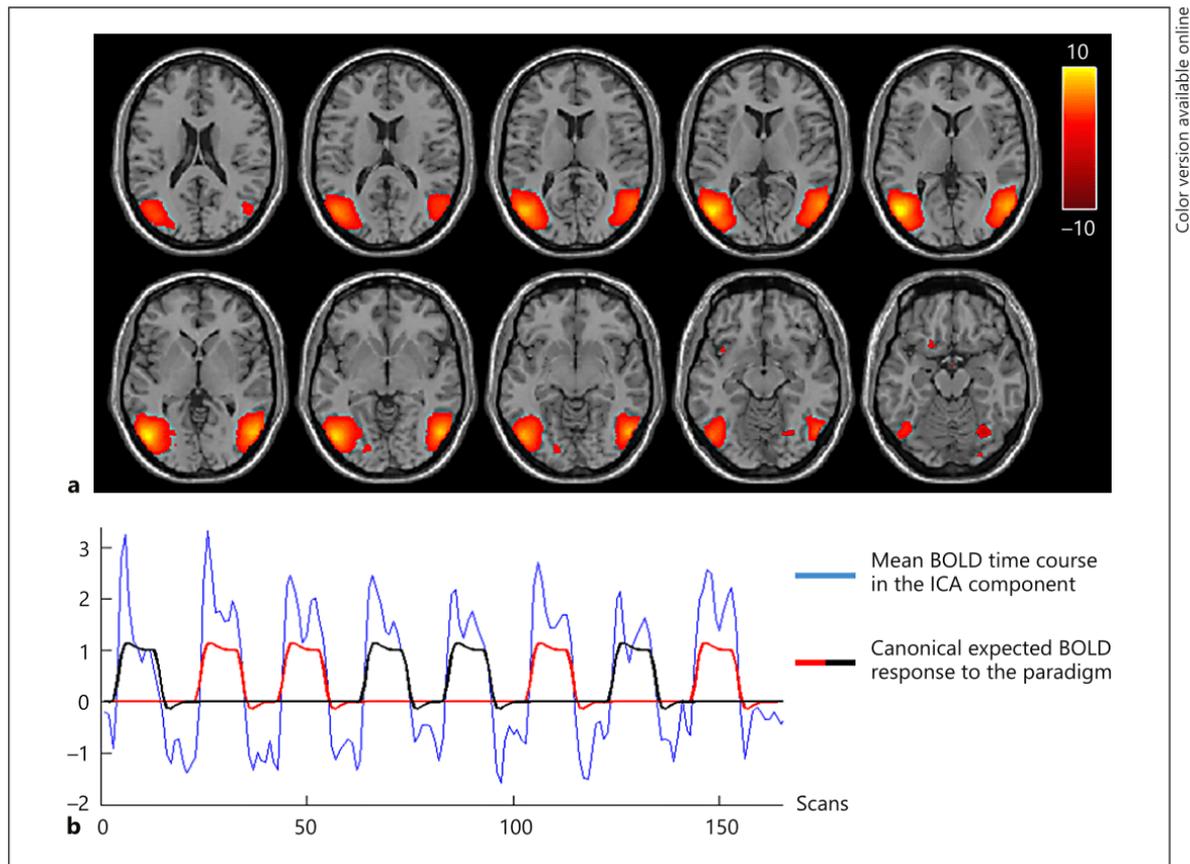
#### *Functional MRI Data Analysis*

Statistical analyses were first conducted with SPM12 to compare the cerebral activations in the three groups for the different conditions of the paradigm. Then, a group-level spatial independent component analysis (ICA) was conducted using the Group ICA of fMRI Toolbox (<http://mialab.mrn.org/software/>) to examine the cerebral networks involved during the task. Lastly, we also performed seed-based functional connectivity analyses with the Conn toolbox [33] to investigate the connectivity between the regions of interest (ROIs).

#### *SPM Analyses*

The functional data were modeled and analyzed using the general linear model (GLM) implemented in SPM12, firstly at the subject level, then at the group level (random effect analyses).

In the individual first level, the time courses of the different stimuli (blocks of intact letters, fragmented letters, and central cross) were convolved with the canonical hemodynamic response function, and six parameters from the motion correction for each subject were included in the matrix as covariates of non-interest, in order to correct motion-related artefacts. Single subject statistical contrast maps were calculated from beta estimates for the following comparisons: intact letters versus resting state, fragmented letters

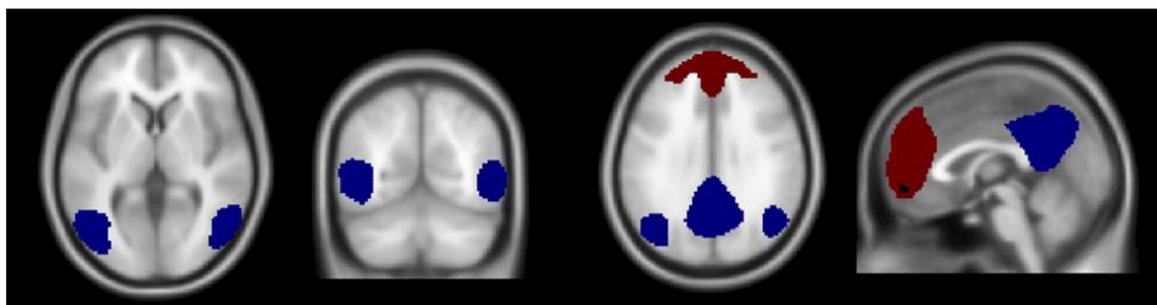


**Fig. 2.** Visuo-perceptual component obtained from the whole-cohort independent component analysis (ICA) (a) and its mean blood oxygen level-dependent (BOLD) time course (b). The ICA highlighted a bilateral network including parts of the middle occipital gyrus, inferior temporal gyrus and middle temporal gyrus, the activity of which was well correlated with the visuo-perceptual paradigm.

versus resting state, fragmented letters versus intact letters. Group-level data were then analyzed in a random-effect model with the age included as covariate of non-interest. Voxel-wise analyses used a  $p < 0.05$  statistical threshold corrected for multiple comparisons using the family-wise error (FWE) at the voxel level, with an extent cluster threshold of  $k = 30$  voxels.

#### Independent Component Analysis

To investigate the specific cerebral networks involved in the task, a group spatial ICA was conducted with the three groups using the Group ICA of fMRI Toolbox. Residual artefactual ICA components were eliminated by visual inspection, using previously defined criteria [34]. This group ICA highlighted a bilateral cerebral network whose activity was positively and strongly correlated with the paradigm time course (temporal multiple regression coefficient = 0.747), and thus seemed to be specific to the visuo-perceptual task (Fig. 2). It consisted of two similar clusters including parts of the middle occipital gyrus, inferior temporal gyrus, and middle temporal gyrus. These two clusters were subsequently used as masks to define two visuo-perceptual ROIs for the connectivity analyses. In addition, two DMN-related ROIs corresponding to the posterior and anterior parts of the DMN network were similarly generated, based on the group ICA (Fig. 3). Finally, in the light of the connectivity results obtained for the visuo-perceptual and DMN-related ROIs, and in order to better understand these results, two additional ROIs were generated as a last step, according to the same procedure, to define masks for the left and right frontoparietal networks (LFPN and RFPN) which correspond to attentional-executive networks (see online suppl. Table 1; for all online suppl. material, see [www.karger.com/doi/10.1159/000486780](http://www.karger.com/doi/10.1159/000486780)).



**Fig. 3.** Regions of interest (ROIs) used in the connectivity analyses. **a** Visuo-perceptual ROIs (in blue). **b** Anterior default-mode network (DMN) ROI (in red) and posterior DMN ROI (in blue). All the ROIs are overlaid on an MNI space template. Details of their construction appear in the text.

### Functional Connectivity Analyses

*ROI-to-ROI Analyses.* The Conn toolbox was used to generate ROI-to-ROI connectivity maps at the group level. The motion parameters for each subject were used as first-level covariates, and age was used as second-level covariate. A denoising step using the aCompCor algorithm [35] including CSF and motion parameters was conducted to remove residual unwanted motion and physiological and artefactual effects from the BOLD signal before connectivity measures. Mean normalized functional connectivity values (beta weights) between the two visuo-perceptual ROIs during the different conditions of the paradigm were calculated for each participant and used for subsequent analyses of between-group differences. Similarly, we also considered the mean functional connectivity values between the two DMN-related ROIs, and between each of the visuo-perceptual, DMN-related and FPN-related ROIs, compared between groups. The connectivity maps were thresholded at  $p_{FWE} < 0.05$  at the cluster level ( $\geq 30$  voxels).

*Correlations between Visuo-perceptual ROI Connectivity and Hallucinations Scores.* The connectivity beta weights between the two visuo-perceptual ROIs during the different conditions of the paradigm were extracted from the Conn maps for each subject, and correlated with the clinical hallucinations scores, using a Spearman's rank correlation.

*Synchronization of the DMN Activity with the Resting-state Condition of the VOSP Paradigm.* The mean BOLD signal time courses in the two DMN-related ROIs were extracted from the normalized images for each subject and temporally correlated with the resting-state time course of the paradigm. These temporal correlation coefficients (which we will refer to as "synchronization coefficients") were then compared between groups by ANOVA and a Tukey post hoc test to investigate potential differences in DMN synchronization with the resting state blocks.

*Correlations between DMN Synchronization and Fluctuations Scores.* The previously obtained synchronization coefficients (corresponding to the temporal correlation between the DMN ROI activity and the paradigm time course) were correlated with the fluctuation scores of the subjects, using Spearman's rank correlation.

*Correlations between FPN-Related ROI Connectivity and Hallucinations Scores.* Finally, the connectivity beta weights between the FPN-related ROIs and the visuo-perceptual ROIs during the different conditions of the paradigm were extracted from the Conn maps for each subject, and correlated with the hallucinations scores, using a Spearman's rank correlation.

## Results

### Demographics

Table 1 provides an overview of the demographic information for the three groups of participants. The DLB and AD groups include both patients at the prodromal stage and patients at the dementia stage (dDLB and dAD), in similar proportions. A one-way ANOVA and Tukey post hoc tests revealed that the control group was significantly younger in age ( $p = 0.017$  and  $p = 0.016$ ) and logically showed higher MMSE scores ( $p = 0.0002$  and  $p = 0.00006$ ) than the DLB and AD groups, respectively. The DLB and AD groups did not differ in age or MMSE.

**Table 1.** Demographics and main clinical features of the cohort

	Controls (n = 22)	DLB (n = 26)	AD (n = 29)
Age, years	65.5±9	73.0±9 <sup>a*</sup>	72.9±9 <sup>a*</sup>
Gender (m/f)	10/12	12/14	13/16
MMSE, score/30	28.9±1	24.4±4 <sup>a**</sup>	24.1±5 <sup>a**</sup>
Disease stage (p/d)		13/13	14/15
Fluctuations, score/16	0±0	6.0±6 <sup>a**,b**</sup>	0.8±2
Hallucinations, score/4	0±0	2.36±2 <sup>a**,b**</sup>	0±0
VOSP, score/20	19.5±1	18.9±2	18.3±2

Data are presented as means ± SD except where noted. AD, Alzheimer disease group; d, dementia; DLB, dementia with Lewy bodies group; f, female; m, male; MMSE, Mini-Mental State Examination; p, prodromal; VOSP, Visual Object and Space Perception battery (fragmented letter test). Between-group differences: <sup>a\*</sup> $p < 0.05$  vs. controls, <sup>a\*\*</sup> $p < 0.001$  vs. controls, <sup>b\*\*</sup> $p < 0.001$  vs. AD.

The scores of fluctuations for the DLB group were significantly higher than the scores of the control ( $p = 0.000004$ ) and AD ( $p = 0.000063$ ) groups. Similarly, the scores of hallucinations for the DLB group were significantly higher than the scores of the control ( $p < 0.000001$ ) and AD ( $p < 0.000001$ ) groups. No differences were found between the two latter groups in fluctuations and hallucinations. Lastly, the analyses showed no differences in gender between the three groups.

#### Task Performance

The task was well performed at the group level (see VOSP in Table 1). The performance at the fragmented letters test did not differ significantly between any of the three groups. In addition, the VOSP scores of the DLB and AD patients were positively correlated with the MMSE scores ( $r = 0.32$ ;  $p = 0.011$ ).

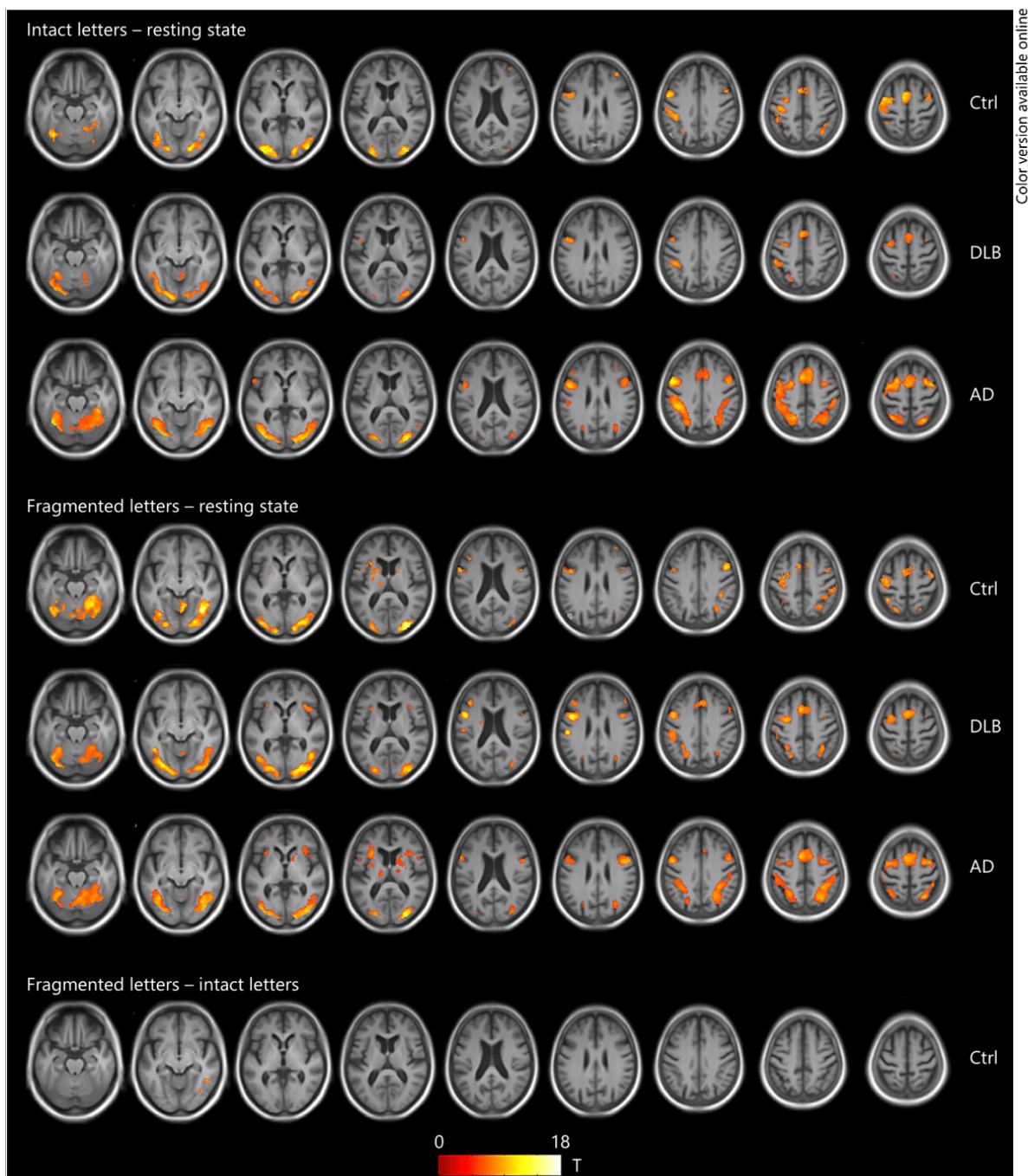
#### SPM Analyses

Figure 4 shows the fMRI statistical maps between the different conditions of the paradigm, for each group of participants. During the intact letters and fragmented letters conditions (compared to the resting condition), all groups showed activations in visual regions (including bilateral clusters in the middle and inferior occipital gyri, the middle and inferior temporal gyri, and the fusiform gyri) and motor regions (bilateral clusters in the supplementary motor area and clusters in the left precentral gyrus, the left postcentral gyrus, the left inferior parietal gyrus, and the middle frontal gyrus). No significant activations were found for the “fragmented letters – intact letters” contrast (i.e., when subtracting the intact letters activations from the fragmented letters activations) in the DLB and AD groups, whereas the control group showed activation of two small clusters in the right inferior occipital gyrus and the right inferior temporal gyrus. No significant activations were found in any group for the inverse “intact letters – fragmented letters” contrast. Finally, no significant between-group differences were found for the three different contrasts.

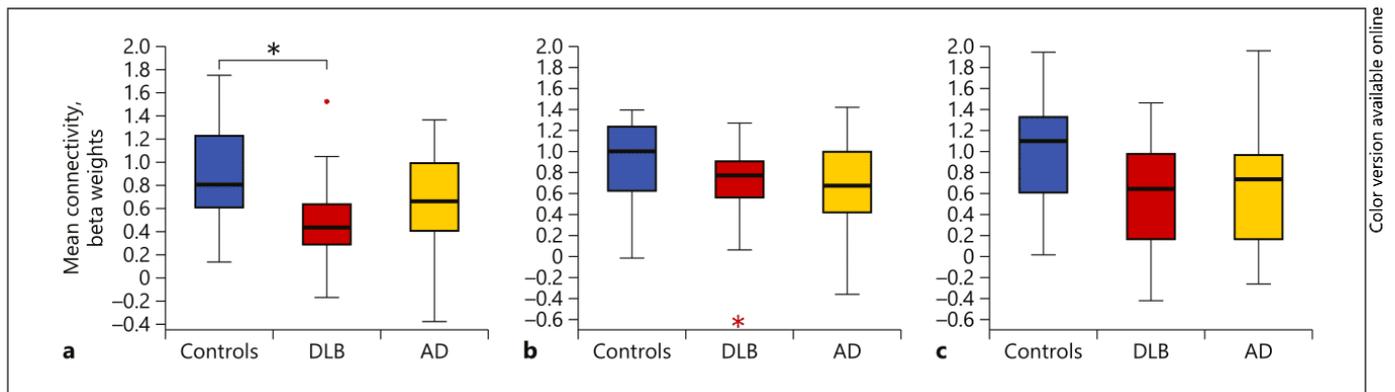
#### Functional Connectivity Analyses

##### ROI-to-ROI Analyses

Firstly, no differences of functional connectivity between the two visuo-perceptual ROIs were found between groups, either during the intact letters condition or the fragmented



**Fig. 4.** Mean activation differences between the three conditions of the paradigm for each group of participants. Voxel-level significance threshold of  $p < 0.05$  (FWE corrected), with an extent threshold of  $k = 30$ . Only positive activations survived the significance threshold and are overlaid on the average normalized T1 image from the three groups of participants. Horizontal slices range from  $z = 20$  to  $z = 60$ , at 10-mm intervals. Neurological orientation: left = left, right = right. AD, Alzheimer disease group; Ctrl, control group; DLB, dementia with Lewy bodies group. No significant activations were found in the DLB and AD groups for the “fragmented letters – intact letters” condition.



**Fig. 5.** Functional connectivity between the visuo-perceptual ROIs during: resting state condition (a), intact letters condition (b), and fragmented letters condition (c). AD, Alzheimer disease group; DLB, dementia with Lewy bodies group. The DLB group showed significantly decreased functional connectivity between the two visuo-perceptual ROIs during the resting state condition compared to the control group ( $p_{FDR} = 0.004670$ ). Red dot indicates outlier value (between 1.5 and 3 times the interquartile range); red asterisk indicates extreme value (more than 3 times the interquartile range).

**Table 2.** Functional connectivity between the visuo-perceptual ROIs during the different conditions of the paradigm

Condition	Contrast	Beta value difference	T	$p_{FDR}$	$p_{uncorrected}$
Resting state	Ctrl>DLB	0.44	3.56	0.004670	0.000667
	Ctrl>AD	0.25	2.14	0.247568	0.035367
	AD>DLB	0.19	1.70	0.653061	0.094248
Intact letters	Ctrl>DLB	0.20	1.63	0.428617	0.16542
	Ctrl>AD	0.22	1.88	0.447075	0.063868
	AD>DLB	-0.02	-0.16	0.913650	0.871891
Fragmented letters	Ctrl>DLB	0.39	2.51	0.100638	0.014377
	Ctrl>AD	0.36	2.47	0.11980	0.015997
	AD>DLB	0.03	0.19	0.987861	0.846738

AD, Alzheimer disease group; Ctrl, control group; DLB, dementia with Lewy bodies group; FDR, false discovery rate. The DLB group showed significantly decreased functional connectivity between the two visuo-perceptual ROIs during the resting state condition, compared to the control group.

letters condition. However, during the resting state condition, the DLB group showed significantly lower connectivity between the two visual ROIs compared to controls ( $p_{FDR} = 0.0047$ ) but not to the AD group (Table 2; Fig. 5).

Secondly, during the resting state condition, the DLB group compared to the control group showed a trend towards lower connectivity ( $p_{FDR} = 0.0596$ ) between different subsections of the anterior DMN-related ROI (medial prefrontal cortex) and the posterior DMN-related ROI (posterior cingulate cortex). A similar trend was observed in the AD group compared to the controls ( $p_{FDR} = 0.0823$ ) but not to the DLB group, during this condition. In addition, no differences between any groups were found either during the fragmented letters condition or the intact letter condition.

**Table 3.** Significant functional connectivity values between the FPN-related ROIs and the visual and DMN-related ROIs during the different conditions of the paradigm

Contrast	Condition	Seed	Target	Beta value difference	<i>T</i>	<i>p</i> <sub>FDR</sub>	<i>p</i> <sub>uncorrected</sub>
Ctrl>DLB	Resting state	Temporal LFPN	Left visual ROI	−0.31	−3.45	0.010107	0.000951
			Parietal DMN	0.32	3.24	0.010107	0.001838
			Parietal RFPN	0.29	2.95	0.015683	0.004277
			Temporal RFPN	0.27	2.64	0.028052	0.010201
	Intact letters	Temporal LFPN	Parietal DMN	0.49	4.01	0.001633	0.000148
			Parietal RFPN	0.39	3.00	0.020261	0.003684
Ctrl>AD	Intact letters	Temporal LFPN	Parietal DMN	0.37	3.16	0.025119	0.002284

AD, Alzheimer disease group; Ctrl, control group; DLB, dementia with Lewy bodies group; FDR, false discovery rate. The DLB group showed significantly decreased functional connectivity between the two visuo-perceptual ROIs during the resting state condition, compared to the control group.

Thirdly, no significant between-group differences were found when comparing each of the visual ROIs with each of the DMN-related ROIs, for the three conditions of the paradigm.

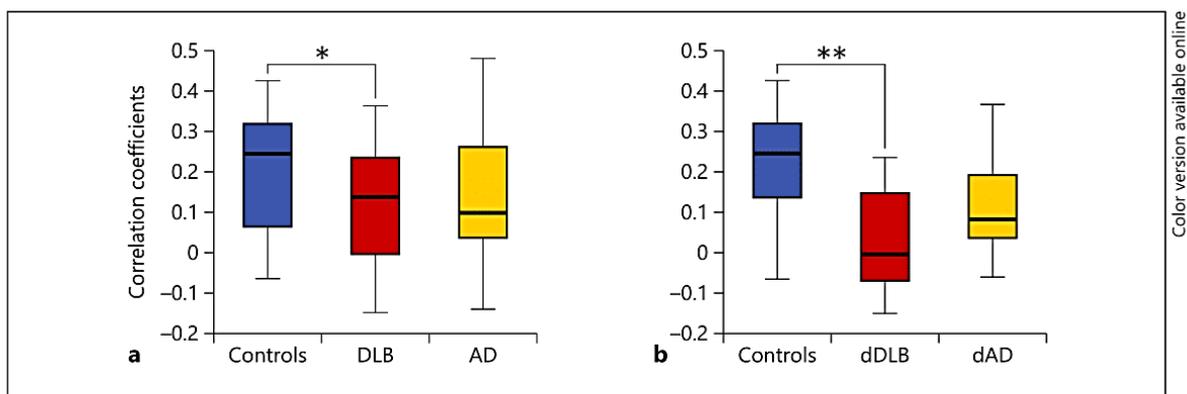
Finally, during the resting state condition, the DLB group showed significantly lower connectivity between a subsection of the LFPN-related ROI (middle temporal gyrus) and different subsections of the posterior DMN-related ROI (right lateral parietal cortex,  $p_{FDR} = 0.0101$ ) and the RFPN-related ROI (inferior parietal lobule,  $p_{FDR} = 0.0157$ ; middle temporal gyrus,  $p_{FDR} = 0.0280$ ) compared to the control group. In contrast, the connectivity was higher between this temporal LFPN-related ROI and the left visuo-perceptual ROI in the DLB group ( $p_{FDR} = 0.0101$ ) compared to the control group. No other between-group differences were found during this condition. During the intact letters condition, a similar decrease in connectivity was observed between the temporal LFPN-related ROI and the two previously mentioned ROIs (right parietal DMN-related ROI,  $p_{FDR} = 0.0016$ , and parietal RFPN-related ROI,  $p_{FDR} = 0.0203$ ) in the DLB group compared to the control group. A decreased connectivity between the temporal LFPN-related ROI and the right parietal DMN-related ROI was also present in the AD group ( $p_{FDR} = 0.0251$ ) compared to the control group (Table 3). No significant differences were observed between the AD and DLB groups during this condition. Lastly, no significant differences were found between any of the groups during the fragmented letters condition.

#### Correlations between Visuo-perceptual ROI Connectivity and Hallucinations Scores

The mean connectivity values between the two visuo-perceptual ROIs during the resting state condition tended to correlate with the hallucination scores in the DLB group, but this did not reach significance ( $r = 0.41$ ;  $p = 0.058$ ;  $p_{FDR} = 0.0870$ ).

#### Synchronization of the DMN Activity with the VOSP Paradigm

The DLB group showed a significantly lower posterior DMN synchronization coefficient (corresponding to the temporal correlation between the posterior DMN-related ROI activity and the paradigm time course) compared to the control group ( $p = 0.049$ ) but not to the AD group ( $p = 0.842$ ). The AD group did not differ significantly from the control group ( $p = 0.139$ ). The results are illustrated in Figure 6. This tendency appeared to be found mainly in subjects at the dementia stage of the disease: when looking only at the dementia subgroups (dDLB and



**Fig. 6.** Temporal correlation between the mean signal time course in the posterior DMN-related ROI and the paradigm time course for whole groups (**a**) and dementia stage subgroups (**b**). AD, Alzheimer disease group; DLB, dementia with Lewy bodies group. The DLB group showed a significantly lower correlation compared to the control group ( $p = 0.049$ ) but not to the AD group. This difference appeared even more marked when considering only the dementia (dDLB, dAD) subgroups ( $p = 0.0004$ ).

dAD), the difference was greater between dDLB and controls ( $p = 0.0004$ ). No differences were observed between the groups for the anterior DMN-related ROI synchronization coefficient.

#### Correlations between DMN Synchronization and Fluctuations Scores

A significant negative correlation was found between the posterior DMN synchronization with the paradigm time course (i.e., synchronization coefficients) and the DLB patients' fluctuations scores ( $r = -0.461$ ;  $p = 0.018$ ;  $p_{FDR} = 0.0540$ ).

#### Correlations between FPN-related ROI Connectivity and Hallucinations Scores

The connectivity between the temporal LFPN-related ROI and the left visuoperceptual ROI during the resting state condition was not significantly correlated with the DLB patients' hallucinations scores ( $r = 0.163$ ;  $p = 0.427$ ;  $p_{FDR} = 0.427$ ).

## Discussion

Our results reveal a decreased functional connectivity in visuoperceptual regions specifically during the resting state condition of the paradigm in DLB patients compared to controls, along with a lower synchronization of the posterior DMN activity with the paradigm time course.

The first aim of this study was to determine if the visuoperceptual impairment known in DLB subjects was related to functional connectivity disturbances in the corresponding visual regions. Overall, the chosen task was not efficient in distinguishing between the control, DLB, and AD groups at the behavioral level as their performance (VOSP scores) was similar. The BOLD results were consistent with the nature of the task as all groups showed activations in occipital and temporal regions known for their involvement in visuoperceptual processing, and in motor regions reflecting the push on the button. The activations in response to fragmented letters differed very little from those for intact letters, and this difference appeared only in the control group. These results, along with the absence of a significant difference in the VOSP scores, might be explained by the relatively low severity of cognitive impairment in

Color version available online

our DLB and AD patients at the group level: their mean MMSE scores were, respectively,  $24.4 \pm 4$  and  $24.1 \pm 5$ , which usually corresponds to the limit between the prodromal and dementia stages. Indeed, according to Kemp et al. [11], visuo-perceptual impairments are more likely to occur at the dementia stage. As an illustration, Calderon et al. [10] used the same fragmented letters task in their neuropsychological study, with DLB and AD groups whose mean MMSE scores were 20.0 and 21.4 (respectively), and they observed a significantly lower performance in the DLB patients compared to the AD and control groups.

Although we could not highlight significant visuo-perceptual impairment in the DLB group at the behavioral level, some disturbances already appeared at the functional level. These changes in connectivity are indicative of an early functional fragility of the visual system in DLB patients, which could be responsible for the visuo-perceptual impairment occurring at a later stage of the disease. We found decreased functional connectivity between the two visual ROIs in DLB subjects compared to controls, during the resting state condition but not during the visuo-perceptual task. Here again, the absence of a significant difference between the AD and DLB groups might be due to the early stage of the disease and their similar performance at the VOSP test. Considering the successful execution of the task, we hypothesized that the DLB subjects fail to maintain sufficient connectivity between the visual ROIs in the absence of top-down attentional focus. Conversely, during the task condition, the allocation of cognitive resources to visual regions might allow for a good connectivity between the two clusters, and thus the correct execution of the visuo-perceptual task. In the control and AD groups, this connectivity seemed to be maintained even during the resting state condition. These hypotheses would be consistent with the conclusions of Peraza et al. [24], suggesting that disturbances in the visual system in DLB may also be a consequence of changes in regions connected to, but external to, the visual system (for instance, top-down attentional networks) or changes in the connectivity between these regions and the visual system. They would also concur with the findings of Sourty et al. [36] highlighting dynamic functional connectivity changes in visual and attentional resting state networks in DLB compared to healthy elderly subjects.

To support these assumptions, we investigated the functional connectivity between attentional and visuo-perceptual networks in the three groups during the paradigm. We found a decreased connectivity between the left and right components of an attentional-executive network (the FPN), as well as an increased connectivity between the left visuo-perceptual ROI and the LFPN, in the DLB patients compared to the controls. These results tend to confirm that during resting state, the connectivity changes in visuo-perceptual regions co-occur with disturbances within attentional networks. A parallel can also be drawn with the conclusions of Kobeleva et al. [37] who reported an overreliance on the DAN and a failure of engagement of ventral attention networks (VAN) in DLB patients compared to controls. Although, investigating different networks, the authors found an overlap between the right VAN in their study and the known RFPN (from previous studies), and between the DAN in their study and the LFPN. Considering this relative overlap, our findings seem to point in the same direction as the results of Kobeleva et al. [37]. In addition, in their dynamic functional connectivity study, Sourty et al. [36] showed that visual regions interacted more with the LFPN and less with the RFPN in the DLB group compared to a control group. Taken together with these latter findings, the results of the present study suggest that the imbalance in engagement of the LFPN and RFPN could also affect their interactions with visual networks.

A second question was to assess whether these functional connectivity changes could contribute to the visual hallucinations observed in DLB patients. We found a correlation trend between the decreased connectivity in visuo-perceptual regions during the resting state condition and the hallucination scores in the DLB group. This fragility may however not be directly responsible for the occurrence of hallucinations but might participate in it through

the interaction of the visual system with attentional networks, according to the previous hypothesis. This interpretation is consistent with the Perception and Attention Deficit model developed by Collerton et al. [38], which proposed that visual hallucinations (especially complex ones) arise from a combination of impaired attentional binding and perceptual processes.

The present study also aimed to investigate the functional activity of the DMN during the paradigm in the different groups. We found a lower synchronization of the posterior DMN activity with the paradigm time course in the DLB group compared to controls, especially at the dementia stage, suggesting that the DMN deactivation may occur with a slight time lag. DLB patients also displayed a tendency towards a decreased connectivity between anterior and posterior regions of the DMN during the resting state condition. Considering previous studies on the topic, our findings are therefore more in line with the assumption of an impaired DMN in DLB. In addition, we found a decreased connectivity between subsections of the LFPN and the posterior DMN in DLB patients compared to controls subjects, both during the resting state and the intact letters conditions. This persistent decrease, considered in conjunction with the synchronization disturbances of the posterior DMN activity, might reflect difficulties in allocating neural resources from the DMN to attentional networks. Finally, the posterior DMN synchronization coefficients appeared to be negatively correlated with the fluctuations scores in these patients, suggesting that disturbances of the posterior DMN activity could participate in the fluctuations that characterize the clinical presentation of DLB. This result should, however, be treated with caution as the clinical scales we used [29], though very suitable for diagnostic purposes, may not be able to efficiently describe the different dimensions of fluctuations, which are a very complex symptom.

In the AD group compared to controls, a trend toward lower connectivity between the anterior and posterior regions of the DMN was similarly observed during the resting state condition, along with a lower connectivity between the subsections of the LFPN and the posterior DMN. The disruption of functional coupling between the anterior and posterior parts of the DMN has been previously described in AD [39, 40] and might be explained by an alteration of anatomical connections between these regions [39]. The second result is consistent with the findings of Agosta et al. [18], showing a decreased mean functional connectivity in the LFPN in AD patients compared to controls, and tends to highlight a similar pattern of functional connectivity loss in AD and DLB. However, the presence of this decrease specifically during the intact letters condition in the AD group is difficult to explain. Lastly, the absence of a significant disturbance of the synchronization of the posterior DMN activity with the paradigm in AD patients, despite the existing functional connectivity impairments in this network, could be explained by compensation mechanisms. For instance, previous fMRI studies [41] suggested that AD patients may rely on increased connectivity in prefrontal regions, especially at the early stages of the disease.

Altogether, our work provides a further illustration of the essentially functional nature of DLB, as emphasized by recent studies including the recent work of Colom-Cadena et al. [42], which postulate that DLB is a primary synaptopathy.

This study has some limitations. Firstly, the AD and DLB groups were formed without postmortem pathological confirmation, although we used well-validated clinical scales and diagnostic criteria. Secondly, the control group differed significantly from the other two groups in terms of age, due to recruitment. We tried to limit this bias by including age as a covariate in our statistical models for all the different functional analyses. Our AD and DLB groups also included subjects at the prodromal and dementia stages of the diseases, resulting in a relatively mild impairment at the group level (mean MMSE  $\approx$ 24), so it would be appropriate to replicate the study using distinct prodromal and dementia groups of greater size. Another limitation is that our approach was highly focused on a few selected ROIs, and these

preliminary findings will require complementary analyses to obtain a more comprehensive view of the connectivity disturbances in visual networks and their interaction with attentional networks. Finally, it is important to note that we used the term “resting state” for the condition involving fixation crosses, but it may differ from the usual definition of resting state as it consisted of blocks of limited duration which, furthermore, alternated with task blocks. It is possible that the adjacent visuo-perceptual conditions influence the resting state condition, although its duration should be sufficient to enable a DMN response.

## Conclusion

We found a specific functional profile in DLB patients when comparing a resting state condition with a task condition within a visuo-perceptual paradigm. We suggest that the visuo-perceptual impairments described in DLB patients could arise not only from functional connectivity disturbances in the corresponding visual regions, but also from impaired interactions between visual and attentional networks. These modified interactions might also participate in the visual hallucinations that characterize DLB. Our results additionally support the hypothesis of a temporal impairment of the DMN functional activity, which may contribute to the cognitive fluctuations in these patients. Overall, the present findings provide further evidence that DLB patients experience functional connectivity disruptions in multiple networks during resting state. They raise the prospect of a specific functional signature of DLB during this state.

Such BOLD connectivity measurements bring new insights into the functional impairments occurring in the switching between task and resting state conditions in DLB and may help to improve our understanding of the disease. Further studies will be required to better explore these preliminary results, especially functional connectivity analyses involving a larger number of visual and attentional networks. Analyses of the structural connectivity in visuo-perceptual regions using diffusion tensor imaging might also shed additional light on DLB patients' particularities.

## Acknowledgements

We thank the patients and control subjects for their participation, and Jean-Paul Armspach, Julien Lamy, Paulo Loureiro de Sousa, and Corine Marrer from the “Plateforme d'Imagerie in Vivo de Strasbourg, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg.” We also thank the medical doctors Pierre Anthony, Benjamin Cretin, Catherine Demuynck, Catherine Martin-Hunyadi, and Nathalie Philippi for their essential role in the collection of clinical data. We are grateful to Jennifer Kemp and Thimothée Albasser for conducting neuropsychological assessments and to Anne Botzung, Mélanie Stackfleth, and Laetitia Berly for their help with organization.

## Disclosure Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest.

## Funding Sources

This study was funded by Appel à Projet Interne (API) of the University Hospital of Strasbourg, Alsace Alzheimer 67, Fondation Université de Strasbourg, and Projet Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) inter-régional (IDRCB 2012-A00992-41), and a ministerial PhD scholarship.

## References

- ▶1 McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VMY, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863–1872.
- ▶2 McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J-P, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017;89:88–100.
- ▶3 Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I: A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:528–536.
- ▶4 Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Lin S-C, Silber MH, Pedraza O, et al: Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2011;77:875–882.
- ▶5 Cormack F, Aarsland D, Ballard C, Tovée MJ: Pentagon drawing and neuropsychological performance in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:371–377.
- ▶6 Ferman TJ, Smith GE, Kantarci K, Boeve BF, Pankratz VS, Dickson DW, Graff-Radford NR, Wszolek Z, Van Gerpen J, Uitti R, Pedraza O, Murray ME, Aakre J, Parisi J, Knopman DS, Petersen RC: Nonamnestic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2013;81:2032–2038.
- ▶7 Yoshizawa H, Vonsattel JPG, Honig LS: Early neuropsychological discriminants for Lewy body disease: an autopsy series. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2013;84:1326–1330.
- ▶8 Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA, O'Brien JT, Burn DJ, McKeith IG: Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004;63:2091–2096.
- ▶9 Mori E, Shimomura T, Fujimori M, Hirono N, Imamura T, Hashimoto M, Tanimukai S, Kazui H, Hanihara T: Visuo-perceptual impairment in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2000;57:489–493.
- ▶10 Calderon J, Perry RJ, Erzinclioglu SW, Berrios GE, Dening TR, Hodges JR: Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001;70:157–164.
- ▶11 Kemp J, Philippi N, Philipps C, Demuyneck C, Albasser T, Martin-Hunyadi C, Schmidt-Mutter C, Cretin B, Blanc F: Cognitive profile in prodromal dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther* 2017;9:19.
- ▶12 Metzler-Baddeley C: A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Cortex* 2007;43:583–600.
- ▶13 Taylor J-P, Firbank MJ, He J, Barnett N, Pearce S, Livingstone A, Vuong Q, McKeith IG, O'Brien JT: Visual cortex in dementia with Lewy bodies: magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 2012;200:491–498.
- ▶14 Whitwell JL, Weigand SD, Shiung MM, Boeve BF, Ferman TJ, Smith GE, Knopman DS, Petersen RC, Benarroch EE, Josephs KA, Jack CR: Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130:708–719.
- ▶15 Taylor J-P, Firbank M, Barnett N, Pearce S, Livingstone A, Mosimann U, Eyre J, McKeith IG, O'Brien JT: Visual hallucinations in dementia with Lewy bodies: transcranial magnetic stimulation study. *Br J Psychiatry* 2011;199:492–500.
- ▶16 Raichle ME: The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci* 2015;38:433–447.
- ▶17 Singh KD, Fawcett IP: Transient and linearly graded deactivation of the human default-mode network by a visual detection task. *Neuroimage* 2008;41:100–112.
- ▶18 Agosta F, Pievani M, Geroldi C, Copetti M, Frisoni GB, Filippi M: Resting-state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network. *Neurobiol Aging* 2012;33:1564–1578.
- ▶19 Zhang H-Y, Wang S-J, Liu B, Ma Z-L, Yang M, Zhang Z-J, Teng G-J: Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer disease. *Radiology* 2010;256:598–606.
- ▶20 Schwindt GC, Chaudhary S, Crane D, Ganda A, Masellis M, Grady CL, Stefanovic B, Black SE: Modulation of the default-mode network between rest and task in Alzheimer's Disease. *Cereb Cortex* 2013;23:1685–1694.
- ▶21 Firbank M, Kobeleva X, Cherry G, Killen A, Gallagher P, Burn DJ, Thomas AJ, O'Brien JT, Taylor J-P: Neural correlates of attention-executive dysfunction in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 2016;37:1254–1270.
- ▶22 Sauer J, ffytche DH, Ballard C, Brown RG, Howard R: Differences between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: an fMRI study of task-related brain activity. *Brain* 2006;129:1780–1788.
- ▶23 Lowther ER, O'Brien JT, Firbank MJ, Blamire AM: Lewy body compared with Alzheimer dementia is associated with decreased functional connectivity in resting-state networks. *Psychiatry Res* 2014;223:192–201.

- ▶ 24 Peraza LR, Kaiser M, Firbank M, Graziadio S, Bonanni L, Onofrij M, Colloby SJ, Blamire A, O'Brien J, Taylor J-P: fMRI resting-state networks and their association with cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies. *Neuroimage Clin* 2014;4:558–565.
- ▶ 25 Franciotti R, Falasca NW, Bonanni L, Anzellotti F, Maruotti V, Comani S, Thomas A, Tartaro A, Taylor J-P, Onofrij M: Default network is not hypoactive in dementia with fluctuating cognition: an Alzheimer disease/dementia with Lewy bodies comparison. *Neurobiol Aging* 2013;34:1148–1158.
- ▶ 26 Kenny ER, Blamire AM, Firbank MJ, O'Brien JT: Functional connectivity in cortical regions in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Brain* 2012;135:569–581.
- ▶ 27 Galvin JE, Price JL, Yan Z, Morris JC, Sheline YI: Resting bold fMRI differentiates dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology* 2011;76:1797–1803.
- ▶ 28 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al: Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734–746.
- 29 Fahn S, Elton RL: Unified Rating Scale for Parkinson's Disease; in: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M (eds): *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, Macmillan, 1987, pp 153–163.
- ▶ 30 Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, Cleret de Langavant L: The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord* 2010;25:763–766.
- ▶ 31 Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Knopman D, Graff-Radford N, Parisi J, Dickson DW: DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology* 2004;62:181–187.
- 32 Warrington EK, James M: *The Visual Object and Space Perception Battery*. Bury St Edmunds, Thames Valley Test Company, 1991.
- ▶ 33 Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A: Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect* 2012;2:125–141.
- ▶ 34 Kelly RE Jr, Alexopoulos GS, Wang Z, Gunning FM, Murphy CF, Morimoto SS, Kanellopoulos D, Jia Z, Lim KO, Hoptman MJ: Visual inspection of independent components: defining a procedure for artifact removal from fMRI data. *J Neurosci Methods* 2010;189:233–245.
- ▶ 35 Muschelli J, Nebel MB, Caffo BS, Barber AD, Pekar JJ, Mostofsky SH: Reduction of motion-related artifacts in resting-state fMRI using aCompCor. *Neuroimage* 2014;96:22–35.
- ▶ 36 Sourty M, Thoraval L, Roquet D, Armspach J-P, Foucher J, Blanc F: Identifying dynamic functional connectivity changes in dementia with Lewy bodies based on product hidden Markov models. *Front Comput Neurosci* 2016;10:60.
- ▶ 37 Kobeleva X, Firbank M, Peraza L, Gallagher P, Thomas A, Burn DJ, et al: Divergent functional connectivity during attentional processing in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *Cortex* 2017;92:8–18.
- ▶ 38 Collerton D, Perry E, McKeith I: Why people see things that are not there: a novel perception and attention deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *Behav Brain Sci* 2005;28:737–757; discussion 757–794.
- ▶ 39 Dillen KNH, Jacobs HIL, Kukolja J, Richter N, von Reutern B, Onur ÖA, et al: Functional disintegration of the default mode network in prodromal Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2017;59:169–187.
- ▶ 40 Zhang H-Y, Wang S-J, Xing J, Liu B, Ma Z-L, Yang M, et al: Detection of PCC functional connectivity characteristics in resting-state fMRI in mild Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 2009;197:103–108.
- ▶ 41 Supekar K, Menon V, Rubin D, Musen M, Greicius MD: Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol* 2008;4:e1000100.
- ▶ 42 Colom-Cadena M, Pegueroles J, Herrmann AG, Henstridge CM, Muñoz L, Querol-Vilaseca M, et al: Synaptic phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in dementia with Lewy bodies. *Brain* 2017;140:3204–3214.

<b>Network</b>	<b>Brodmann area</b>	<b>MNI coordinates</b>
LFPN	Left middle frontal gyrus	-39 17 46
	Left angular gyrus	-41 -58 36
	Left middle temporal gyrus	-59 -42 -6
RFPN	Right middle frontal gyrus	38 17 50
	Right angular/ supramarginal gyrus	50 -54 36
	Right middle temporal gyrus	60 -40 -4

**Supplementary Table 1. MNI coordinates for the FPN-related regions of interest used in the connectivity analyses.** Abbreviations: LFPN = left frontoparietal network, RFPN = right frontoparietal network, MNI = Montreal Neurological Institute.

## Conclusion et introduction à l'étude 2

Les résultats de cette étude ont mis en évidence des diminutions de connectivité fonctionnelle à l'état de repos dans les régions cérébrales impliquées dans la visuoperception chez les patients MCL. Ces observations confirment l'existence de perturbations précoces dans les régions visuelles de haut niveau (en l'occurrence occipito-temporales), qui pourraient participer à l'émergence des troubles visuoperceptifs à des stades plus avancés de la maladie. Elles confortent également l'hypothèse selon laquelle les hallucinations visuelles pourraient découler de perturbations concomitantes de la connectivité fonctionnelle au sein des régions visuelles et attentionnelles, ainsi qu'entre ces dernières.

En parallèle des résultats liés aux aspects neurovisuels, le paradigme a également permis l'observation chez les patients MCL de modifications impliquant le DMN et le LFPN / RFPN, des réseaux dont l'activité est à même de moduler l'activité et la connectivité fonctionnelle d'autres réseaux cérébraux, de repos ou associés à une tâche cognitive. Ces premiers résultats très ciblés pourraient donc présager de potentielles perturbations de plus grande ampleur, affectant la dynamique fonctionnelle inter-réseaux dans la MCL.

Par ailleurs, une corrélation négative a été observée entre d'une part la synchronisation de l'activité du DMN postérieur avec les périodes de repos du paradigme et d'autre part les scores de fluctuations cognitives et attentionnelles dans le groupe MCL, ce qui suggère que ce symptôme majeur de la MCL pourrait en partie découler de perturbations de l'activité et des interactions fonctionnelles de ce réseau à l'état de repos. Ce résultat que nous n'attendions pas interroge sur le rôle précis du DMN durant le repos (notamment l'hypothèse qu'il intervienne dans le maintien d'une attention diffuse à but de surveillance globale de l'environnement, comme l'ont postulé certaines études passées en revues par [Mevel et al., 2011]), mais aussi sur la possibilité d'une éventuelle difficulté de récupération cérébrale à l'état de repos chez les patients MCL dans un contexte de charge cognitive.

La littérature concernant la connectivité fonctionnelle dans la MCL est peu abondante et présente des résultats assez hétérogènes (voir section II.2.b). Concernant les fluctuations, en dépit du fait que ces dernières constituent un des critères centraux pour le diagnostic de la MCL et impactent de façon majeure la qualité de vie et l'autonomie des patients, leurs bases cérébrales ont été très peu étudiées et sont encore mal connues. Tout d'abord, peu de corrélations ont pu être établies entre des modifications structurelles et la présence ou la sévérité de ce symptôme chez les patients MCL. Le petit nombre d'études disponibles, majoritairement restreintes à des régions très ciblées, pointent un possible lien avec des modifications du volume de matière grise dans les structures sous-corticales, et notamment le thalamus. Sur le plan fonctionnel, plusieurs études ont relié les fluctuations à des anomalies EEG et de perfusion dans les régions postérieures. Les travaux portant sur les changements de

connectivité fonctionnelle en lien avec ce symptôme sont peu nombreux et étudient principalement la connectivité intra-réseau. Ils suggèrent globalement l'implication de réseaux cérébraux étendus (notamment frontaux-pariétaux) plutôt que d'une région cérébrale en particulier.

Ces différents constats ont conduit à la réalisation de la seconde étude de ce projet de thèse, consacrée à l'exploration des modifications de connectivité fonctionnelle à l'état de repos et de la perte de matière grise chez des patients MCL comparés à des patients MA et des volontaires sains, ainsi qu'au rôle éventuel de ces changements dans la survenue des fluctuations. Dans le cadre de cette étude, nous souhaitons adopter une approche plus large que celles des travaux antérieurs, en prenant en compte l'ensemble du cerveau pour les analyses morphométriques et en s'intéressant sur le plan fonctionnel à un ensemble de quatre réseaux de connectivité intrinsèque bien décrits dans la littérature et susceptibles de participer aux fluctuations de la cognition et de l'attention chez les patients MCL [Van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010; Menon, 2011]. Ces réseaux correspondent au réseau de saillance (*salience network* ou SN), au réseau fronto-pariétal (*frontoparietal network* ou FPN), au réseau attentionnel dorsal (*dorsal attention network* ou DAN) et enfin au DMN.

## **Etude 2 - Modifications du volume de matière grise et de la connectivité fonctionnelle dans la MCL comparée à la MA et au vieillissement normal : lien avec les fluctuations**

*(Article accepté avec révisions mineures - Alzheimer's Research & Therapy)*

---

### **Changes in gray matter volume and functional connectivity in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease and normal aging: implications for fluctuations**

Eléna Chabran, Vincent Noblet, Paulo Loureiro de Sousa, Catherine Demuynck, Nathalie Philippi, Catherine Mutter, Pierre Anthony, Catherine Martin-Hunyadi, Benjamin Cretin, Frédéric Blanc

Eléna Chabran, MSc,<sup>1</sup> elena.chabran@icube.unistra.fr (corresponding author)

Vincent Noblet, PhD, HdR,<sup>1</sup> vincent.noblet@unistra.fr

Paulo Loureiro de Sousa,<sup>1</sup> ploureiro@unistra.fr

Catherine Demuynck, MD,<sup>2</sup> catherine.demuynck@chru-strasbourg.fr

Nathalie Philippi, MD, PhD,<sup>1,2</sup> nathalie.philippi@chru-strasbourg.fr

Catherine Mutter, MD,<sup>4</sup> catherine.mutter@chru-strasbourg.fr

Pierre Anthony, MD,<sup>3</sup> pierre.anthony@ch-colmar.fr

Catherine Martin-Hunyadi, MD,<sup>2</sup> catherine.martin-hunyadi@chru-strasbourg.fr

Benjamin Cretin, MD,<sup>1,2</sup> benjamin.cretin@chru-strasbourg.fr

Frédéric Blanc, MD, PhD, HdR,<sup>1,2</sup> f.blanc@unistra.fr

1. University of Strasbourg and CNRS, ICube Laboratory UMR 7357 and FMFS (Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg), Team IMIS, Strasbourg, France

2. University Hospitals of Strasbourg, CM2R (Research and Resources Memory Centre), Geriatric Day Hospital and Neuropsychology Unit, Geriatrics Department, Strasbourg, France

3. General Hospital Centre, CM2R, Geriatric Day Hospital, Geriatrics Department, Colmar, France

4. INSERM Centre d'Investigation Clinique 1434, University Hospitals of Strasbourg, Strasbourg, France

## ABSTRACT

**Background:** Fluctuations are one of the core clinical features characterizing dementia with Lewy bodies (DLB). They represent a determining factor for its diagnosis and strongly impact the quality of life of patients and their caregivers. However, the neural correlates of this complex symptom remain poorly understood. This study aimed to investigate the structural and functional changes in DLB patients, compared to Alzheimer's disease (AD) patients and healthy elderly subjects, and their potential links with fluctuations.

**Methods:** Structural and resting-state functional MRI data were collected from 92 DLB patients, 70 AD patients and 22 control subjects, who also underwent a detailed clinical examination including the Mayo Clinic Fluctuation Scale. Gray matter volume changes were analyzed using whole-brain voxel-based morphometry, and resting-state functional connectivity was investigated using a seed-based analysis, with regions of interest corresponding to the main nodes of the salience network (SN), frontoparietal network (FPN), dorsal attention network (DAN) and default mode network (DMN).

**Results:** At the structural level, fluctuation scores in DLB patients did not relate to the atrophy of insular, temporal and frontal regions typically found in this pathology, but instead showed a weak correlation with more subtle volume reductions in different regions of the cholinergic system. At the functional level, the DLB group was characterized by a decreased connectivity within the SN and attentional networks, while the AD group showed decreases within the SN and DMN. In addition, higher fluctuation scores in DLB patients were correlated to a greater connectivity of the SN with the DAN and left thalamus, along with a decreased connectivity between the SN and DMN, and between the right thalamus and both the FPN and DMN.

**Conclusions:** Functional connectivity changes, rather than significant gray matter loss, could play an important role in the emergence of fluctuations in DLB. Notably, fluctuations in DLB patients appeared to be related to a disturbed external functional connectivity of the SN, which may lead to less relevant transitions between different cognitive states in response to internal and environmental stimuli. Our results also suggest that the thalamus could be a key-region for the occurrence of this symptom.

**Keywords:** Dementia with Lewy bodies - fluctuations - MRI - functional connectivity - voxel-based morphometry - salience network

## BACKGROUND

Dementia with Lewy bodies (DLB) is the second most common cognitive neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease (AD), accounting for 15-20% of pathologically diagnosed dementia cases [1]. The core clinical features characterizing DLB, along with dementia, are cognitive fluctuations, recurrent visual hallucinations, rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) and spontaneous cardinal features of parkinsonism [1].

Of these symptoms, cognitive fluctuations appear to be both the most typical and the least understood. Defined as spontaneous alterations in cognition with pronounced variations in attention and alertness, they occur in 80-90% of DLB patients [1,2] and have a significant impact on patients' autonomy and quality of life [3, 4, 5]. In daily life, they result in substantial changes in patients' mental status and behavior over time, alternating between periods of poorer task performance, incoherent speech and behavior, excessive daytime somnolence and episodes of altered consciousness (described by caregivers as sudden "switching off"), and periods of greater lucidity and cognitive performance [1, 6, 7]. Their periodicity and duration are highly variable even within the same person, ranging from seconds or minutes, to months. Clinically, fluctuations in DLB patients must be distinguished from the mild, day-to-day fluctuations commonly observed in various forms of dementia. They were shown to have a greater prevalence and severity than those observed in AD and vascular dementia [7, 2, 8], and to be qualitatively distinct from fluctuations in AD patients, which rather consist in episodes of memory failure [9]. Furthermore, fluctuations in DLB patients seem to be internally driven, while those in AD patients may be more related to environmental triggers [9].

Despite fluctuations being a major symptom of DLB, their neural bases remain unclear. First, no consistent structural brain changes have been related to cognitive fluctuations, although a few studies have investigated this question. In a study combining diffusion tensor MRI and proton MR spectroscopy, Delli Pizzi et al. [10] reported a cholinergic imbalance in the right thalamus in DLB patients compared to controls and AD patients, along with microstructural alterations in bilateral thalamic regions projecting to the frontal cortex. However, only cholinergic measures correlated with the presence and severity of cognitive fluctuations, suggesting that neurochemical changes in this region could be more relevant to the pathophysiology of fluctuations than microstructural alterations.

More recently, significant atrophy was also found in the left pulvinar and ventral lateral nucleus regions of the thalamus in DLB patients and appeared to be associated with impaired attentional function [11]. Underlining the link between attentional impairment and cognitive fluctuations, the authors thus suggested a potential role of thalamic atrophy in the latter symptom. Lastly, a volumetric study focusing on the substantia innominata (SI) showed a significant negative association between the severity of cognitive fluctuations and gray matter volume in the right SI in DLB patients [12]. Overall, current findings do not allow clear conclusions on the structural correlates of this symptom but provide some clues towards a potential involvement of subcortical structures.

At the same time, an increasing focus is put on functional aspects, recent studies assuming that cognitive fluctuations are more likely to arise from functional network disturbances rather than overt structural abnormalities [13, 14]. Electroencephalographic data showed that the frequency and severity of cognitive fluctuations were correlated with an increase and abnormal variability of posterior slow wave activity in DLB patients compared to AD patients [4, 15-17]. Similar posterior disturbances were observed using single-photon emission computed tomography (SPECT): cognitive fluctuations in DLB patients appeared to be associated with decreased inferior occipital perfusion and increased thalamic perfusion in one study [18] and with decreased perfusion in bilateral posterior parietal regions, covariant with increased perfusion in motor regions, in another [13]. In terms of functional connectivity, a significant association was found between greater fluctuations and a reduced connectivity between the right middle frontal gyrus and the right lateral parietal cortex in DLB patients [19]. Peraza et al. [14] also reported a positive correlation between alterations within the left frontoparietal network and the severity and frequency of cognitive fluctuations in DLB. According to these results, functional perturbations related to fluctuations thus seem to involve widely distributed networks rather than one particular brain region.

The present study sought to complement and clarify current knowledge on the neural bases of fluctuations in DLB patients, by assessing both structural and functional aspects. Our aims were: first, to investigate changes in gray matter volume and functional connectivity in DLB patients compared to AD patients and healthy elderly subjects, and second to assess more directly whether these structural and functional measures correlate with fluctuation scores in DLB patients. Since, in most of the previous studies, morphometric analyses were limited to a few a priori defined regions of interest, and functional connectivity analyses mainly focused on within-network changes, we aimed to provide a broader analysis framework by conducting our

structural analysis on the whole brain, and examining both within- and between-network functional connectivity in a set of well-described resting-state networks.

## METHODS

### **Participants:**

A total of 184 subjects participated in the study. Ninety-two DLB patients and 70 AD patients were recruited through member teams of the Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CM2R) Alsace, France (i.e., the Geriatrics and Neurology Departments of the University Hospital of Strasbourg [HUS] and the Geriatrics Department of the General Hospital Center of Colmar. Additionally, 22 elderly healthy subjects were recruited through the Clinical Investigation Centre and CM2R of HUS. The study was approved by the Est-IV ethics committee (CPP Est-IV, Strasbourg) and all participants provided written informed consent.

To be included, the subjects had to be over the age of 50 years and be native speakers of French. Exclusion criteria were as follows: MRI contraindications, alcohol or substance abuse, sensory or motor disability, additional neurological or psychiatric conditions that could explain the symptoms, significant focal cerebral lesions shown on brain imaging, and co-occurrence of DLB and AD.

DLB and AD patients were diagnosed by experienced neurologists and geriatricians on the basis of the McKeith [2] and the Dubois [20] criteria, and the control participants were examined in the same way as patients to exclude any occult mild cognitive impairment or dementia cases. The potential presence of medial temporal atrophy was assessed using the Scheltens visual rating scale on brain MRI scans for the three groups. All participants underwent detailed clinical and neuropsychological evaluations, including the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Mayo Clinic Fluctuation Scale [6]. For a comprehensive description of the different neuropsychological assessments, see Kemp et al. [21].

We excluded 25 participants (13 DLB and 12 AD patients) from the functional analysis for reasons of missing data (n=12), image artifacts (n=9), and to match the two dementia groups in terms of mean MMSE (n=4).

### **Demographic and cognitive measures:**

Statistical analyses of demographic and cognitive measures were performed using Graphpad Prism software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Normality of distribution of the variables was tested using the Shapiro-Wilk test and by visual inspection of quantile-quantile plots, and homogeneity of variances across groups was assessed using Levene's test. Where appropriate, between-group differences in continuous data were evaluated using either the non-parametric Kruskal-Wallis test with Dunn's post-hoc test or a one-way ANOVA with Tukey's post-hoc test. For categorical data, we used the chi-square test. Results were regarded as significant at  $p < 0.01$ .

### **MRI data acquisition:**

Imaging was performed using a Siemens Verio 3T scanner equipped with a 32-channel head coil (Siemens, Erlangen, Germany). A concomitant resting-state blood oxygen level-dependent (BOLD) and arterial spin-labeling sequence was used to acquire 121 whole-brain T2\*-weighted (gradient echo) echo planar images. The parameters were: repetition time = 3 s; flip angle = 90°; echo time = 21 ms; inversion time 1 = 600 ms; inversion time 2 = 1325.1 ms; field of view = 152 × 256 × 112 mm; 4-mm isotropic voxels. The first volume was intended for arterial spin-labeling measurement; thus, it was not considered for BOLD analysis. One whole-brain T1-weighted image was also collected within the same session, using a 3D magnetization-prepared rapid gradient-echo (MPRAGE) sequence. The parameters were: repetition time = 1.9 s; flip angle = 9°; echo time = 2.53 ms; inversion time = 900 ms; field of view = 192 × 192 × 176 mm; 1-mm isotropic voxels.

### **MRI data preprocessing:**

Images from each subject were preprocessed using the Statistical Parametric Mapping 12 package (SPM12, The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK).

#### Structural images:

The anatomical data set was first visually inspected to check for potential artifacts or anatomical abnormalities and then spatially preprocessed using standard procedures [22]. All T1 structural images were segmented and bias corrected using an extension of the unified segmentation procedure [23] including six classes of tissue. The DARTEL approach was then used to build a study-specific template and to spatially normalize all segmented images to the Montreal Neurological Institute (MNI) space. Lastly, gray

matter images were modulated to preserve the total amount of gray matter from the original data, and smoothed with a 8-mm full-width at half-maximum Gaussian kernel.

#### Functional images:

Functional images were preprocessed with the following steps: low-pass filtering at 0.112 Hz to remove arterial spin-labeling frequencies; slice-timing correction; rigid body registration and B0 field inhomogeneity correction; coregistration to the T1-weighted anatomical image; spatial normalization to Montreal Neurological Institute space using the DARTEL approach with an 8-mm full-width at half-maximum Gaussian kernel. No modulation was applied during the normalization procedure. We ensured that there were no between-group differences in the total amount of head motion (corresponding to the maximum absolute frame-wise displacement across scans), using ANOVA ( $F(2, 156)=0.34, p=0.71$ ). Finally, a denoising step using the aCompCor method [24] including cerebrospinal fluid, white matter and motion parameters was conducted to remove residual unwanted motion and physiological and artefactual effects from the BOLD signal, prior to connectivity analyses.

#### Statistical analysis:

##### 1) Voxel-based morphometry (VBM) analysis:

###### a) *Group comparisons:*

Between-group differences in gray matter volume were assessed using the SPM12 General Linear Model based on Gaussian random field theory [25]. Age, gender and total intracranial volume were included in the design matrix as covariates of no interest. Statistical significance was set at a false discovery rate (FDR) corrected threshold of  $p<0.001$  at the voxel level.

###### b) *Association between VBM measures and clinical variables:*

A multiple regression analysis was performed to examine the effect of gray matter volume on fluctuation scores in the DLB group separately. Variables entered into the model along with the dependent variable included the fluctuation scores, as a covariate of interest, and age, sex and total intracranial volume, as covariates of no interest. Results were reported when significant at an uncorrected threshold of  $p<0.05$  at the voxel level.

## 2) Resting-state functional connectivity analysis:

### a) ROI-to-ROI analysis:

Seed-based functional connectivity analyses were performed using the Conn toolbox [26]. Twenty-two regions of interest (ROIs) corresponding to the main nodes of the salience network (SN), frontoparietal network (FPN), dorsal attention network (DAN) and default mode network (DMN) were selected from the “networks atlas” implemented in the Conn toolbox, which was obtained from an independent component analysis (ICA) including 497 subjects from the Human Connectome Project dataset [26]. Additionally, two other ROIs were defined based on the results of the VBM analysis, corresponding to brain regions where gray matter volume was correlated to fluctuation scores in DLB patients. They were added in the connectivity analysis using the Harvard-Oxford Atlas [27] implemented in the Conn toolbox. See Figure 1 and Additional Table 1.

At the first level of the analysis, individual ROI-to-ROI functional connectivity matrices were generated by computing bivariate Pearson’s correlation measures between the mean BOLD signal time courses of each pair of ROIs. Each participant’s motion parameters obtained during the preprocessing were added as a covariate of no interest. A Fisher transformation was then applied to the correlation coefficients to improve normality assumptions of the subsequent, second-level analyses.

In a next step, the individual matrices were entered into a second-level general linear model, with age and gender as covariates of no interest, to allow between-group comparisons. The results were reported as significant when surviving a false discovery rate (FDR) corrected threshold of  $p < 0.05$  at the seed level.

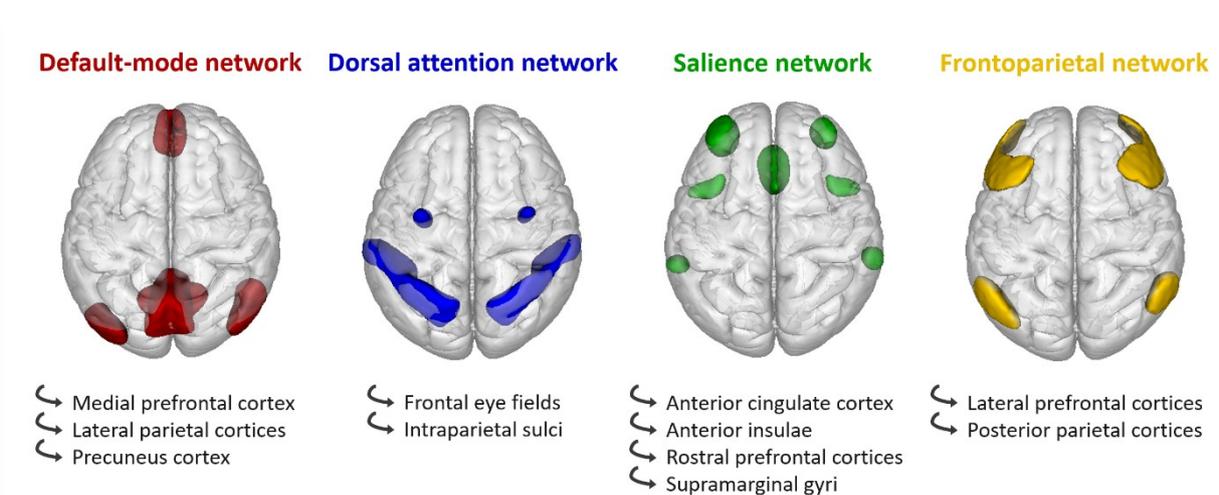


Figure 1. Regions of interest used in the functional connectivity analysis, superimposed on a three-dimensional brain template (superior view).

*b) Mean within- and between-network connectivity:*

In addition, mean within-network and between-network connectivity values were computed in the second level of the analysis, to obtain more summary measures of the functional changes in the different groups of participants. The mean within-network connectivity was calculated as an average of the connectivity values between all ROIs within a network, while the mean between-network connectivity corresponded to an average of the connectivity values between all possible ROI pairs in two chosen networks.

*c) Association between connectivity measures and clinical variables:*

Multiple regression analyses were also performed to examine the effect of functional connectivity on fluctuation scores, in the DLB group separately. Variables entered into the model along with the dependent variable included the fluctuation scores as a covariate of interest, and age and gender as covariates of no interest. Results were reported when significant at an uncorrected threshold of  $p < 0.05$  at the seed level.

## RESULTS

### **Demographic and cognitive measures:**

Demographic and cognitive data of the participants are summarized in Table 1. In the VBM cohort, the AD group was older than the control and DLB groups, while the latter were comparable in age. In the cohort used for the functional analysis (which was the same cohort as for the VBM analysis but with 25 fewer participants), the AD group was older than the control group but not the DLB group, and the latter were comparable in age. In both cohorts, the two dementia groups had lower MMSE scores than the control group, but did not differ from each other for this variable. As expected, the DLB group had higher fluctuation scores than both other groups. Finally, all groups were comparable for gender.

<b>A</b>	<b>HC (n=22)</b>	<b>DLB (n=92)</b>	<b>AD (n=70)</b>	<b>Between-group differences</b>
Gender (m/f)	11/11	39/40	26/32	$\chi^2=0.42, p=0.81$
Age	66.5 ± 7.8	70.1 ± 9.4	74.4 ± 8.3	AD vs HC: p=0.0010 AD vs DLB: p=0.0084 DLB vs HC: NS
MMSE	28.9 ± 0.9	25.6 ± 4.0	23.8 ± 3.8	DLB vs HC: p=0.0001 AD vs HC: p<0.0001 DLB vs AD: NS
MCFS	0.3 ± 0.6	1.9 ± 1.2	0.7 ± 1.0	DLB vs HC: p<0.0001 DLB vs AD: p<0.0001 AD vs HC: NS

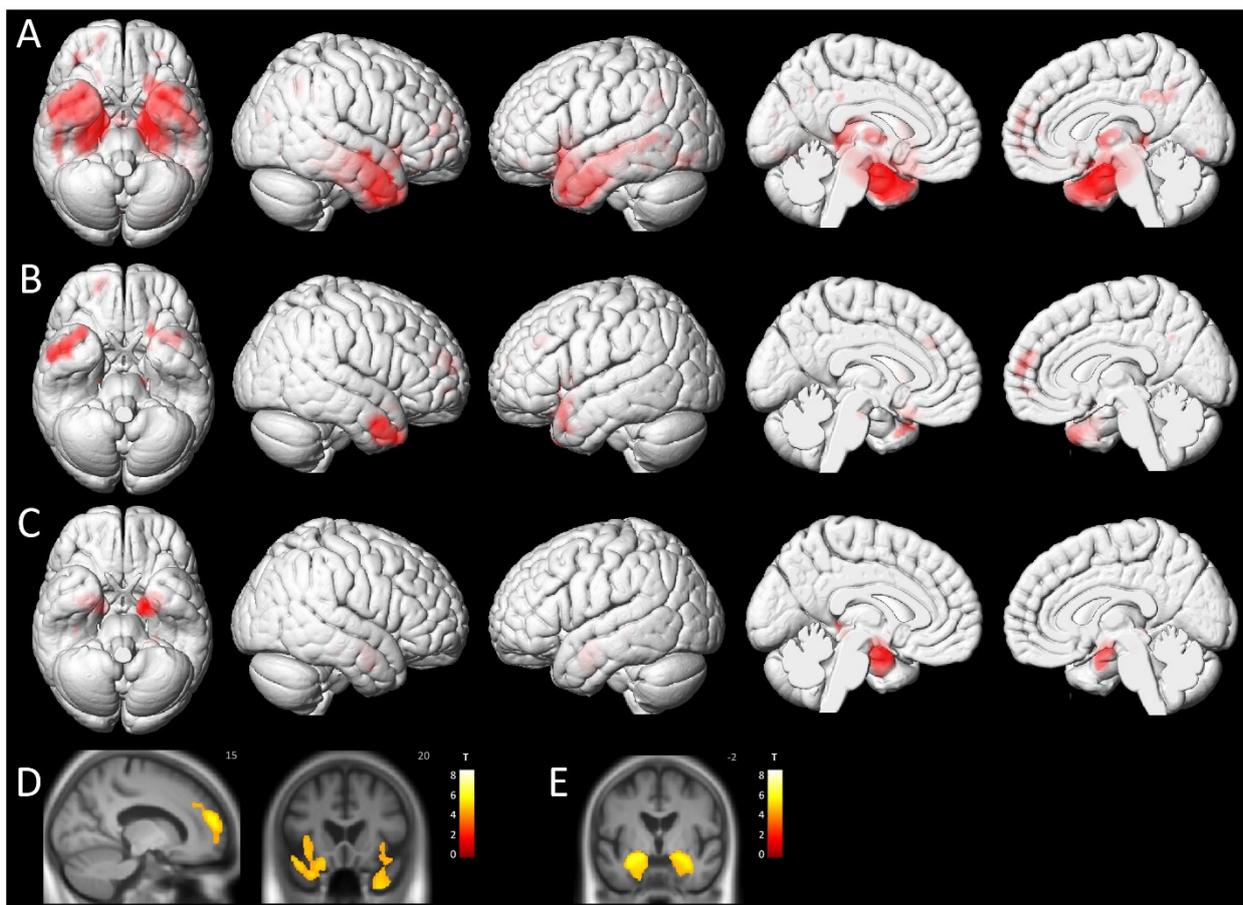
<b>B</b>	<b>HC (n=22)</b>	<b>DLB (n=79)</b>	<b>AD (n=58)</b>	<b>Between-group differences</b>
Gender (m/f)	11/11	39/40	26/32	$\chi^2=0.33, p=0.85$
Age	66.5 ± 7.8	70.3 ± 9.5	73.7 ± 8.3	AD vs HC: p=0.0045 DLB vs HC: NS DLB vs AD: NS
MMSE	28.9 ± 0.9	25.8 ± 3.8	24.4 ± 3.2	DLB vs HC: p=0.0002 AD vs HC: p<0.0001 DLB vs AD: NS
MCFS	0.3 ± 0.6	1.8 ± 1.2	0.6 ± 0.9	DLB vs HC: p<0.0001 DLB vs AD: p<0.0001 AD vs HC: NS

**Table 1. Demographics and fluctuation scores of the cohorts.** A) Cohort of the voxel-based morphometry analysis, B) Cohort of the functional connectivity analysis. Data are presented as mean ± SD except where noted. *Abbreviations:* AD, Alzheimer’s disease; DLB, dementia with Lewy bodies; HC, healthy controls; f, female; m, male; MCFS, Mayo Clinic Fluctuation Scale; MMSE, Mini-Mental State Examination; NS, non-significant.

## VBM analysis:

### 1) Group comparisons:

Compared with the control group, the AD group showed a widespread pattern of atrophy involving mainly the medial temporal lobe. The DLB group differed from the controls by showing more focal patterns of gray matter loss, involving the temporal lobes, the insulae and the frontal lobes. When comparing the AD and DLB groups, we observed a greater gray matter loss in the medial temporal lobe (including the parahippocampal gyrus, the hippocampus and the amygdala) in AD patients. No regions showed greater atrophy in the control group than in the dementia groups, nor in the DLB group than in the AD group. See Figure 2.



**Figure 2. Patterns of significant voxel-wise gray matter loss in the three groups.** A) AD patients compared to controls, B) DLB patients compared to controls and C) AD patients compared to DLB patients, superimposed on three-dimensional MNI surface renders; D) DLB patients compared to controls and E) AD patients compared to DLB patients, superimposed on a mean T1 image (neurological orientation). All results are represented at  $p < 0.001$  (FDR-corrected) at the voxel level.

## 2) Association between VBM measures and fluctuation scores:

In the DLB group, we found a negative correlation between patients' fluctuation scores and gray matter volume in clusters including the left inferior parietal lobule, the left and right cerebellum, the midbrain, the right middle orbitofrontal gyrus, and the left superior orbitofrontal gyrus. When raising the threshold to  $p < 0.005$ , this negative correlation also appeared in the right thalamus.

Among these regions, the midbrain and the thalamus were added as complementary ROIs for the subsequent functional connectivity analysis. The left inferior parietal gyrus and the prefrontal cortex did not need to be added as they already corresponded to nodes of the selected functional networks.

We did not find any cluster where gray matter volume was positively correlated to patients' fluctuation scores.

Anatomical region	Peak-level ( $p_{unc.}$ )	Extent (k)	t	z	MNI coordinates (x,y,z)		
Left inferior parietal lobule	$p < 0.0001$	141	4.63	4.36	-45	-45	52.5
Left cerebellum	$p < 0.0001$	165	4	3.82	-9	-52	-32
Right cerebellum	$p < 0.0001$	1212	3.97	3.79	42	-54	26
Left Midbrain	$p < 0.0001$	35	3.47	3.35	-19.5	-16.5	-12
Right middle frontal gyrus (orbital part)	$p = 0.0008$	15	3.27	3.17	46	51	-4.5
Left superior frontal gyrus (orbital part)	$p = 0.0009$	9	3.24	3.14	-10.5	42	-24
Right thalamus	$p = 0.0027$	186	2.86	2.79	3	-8	4

**Table 2.** Location and peak significance of clusters where gray matter volume was negatively correlated with fluctuation scores in the DLB group.

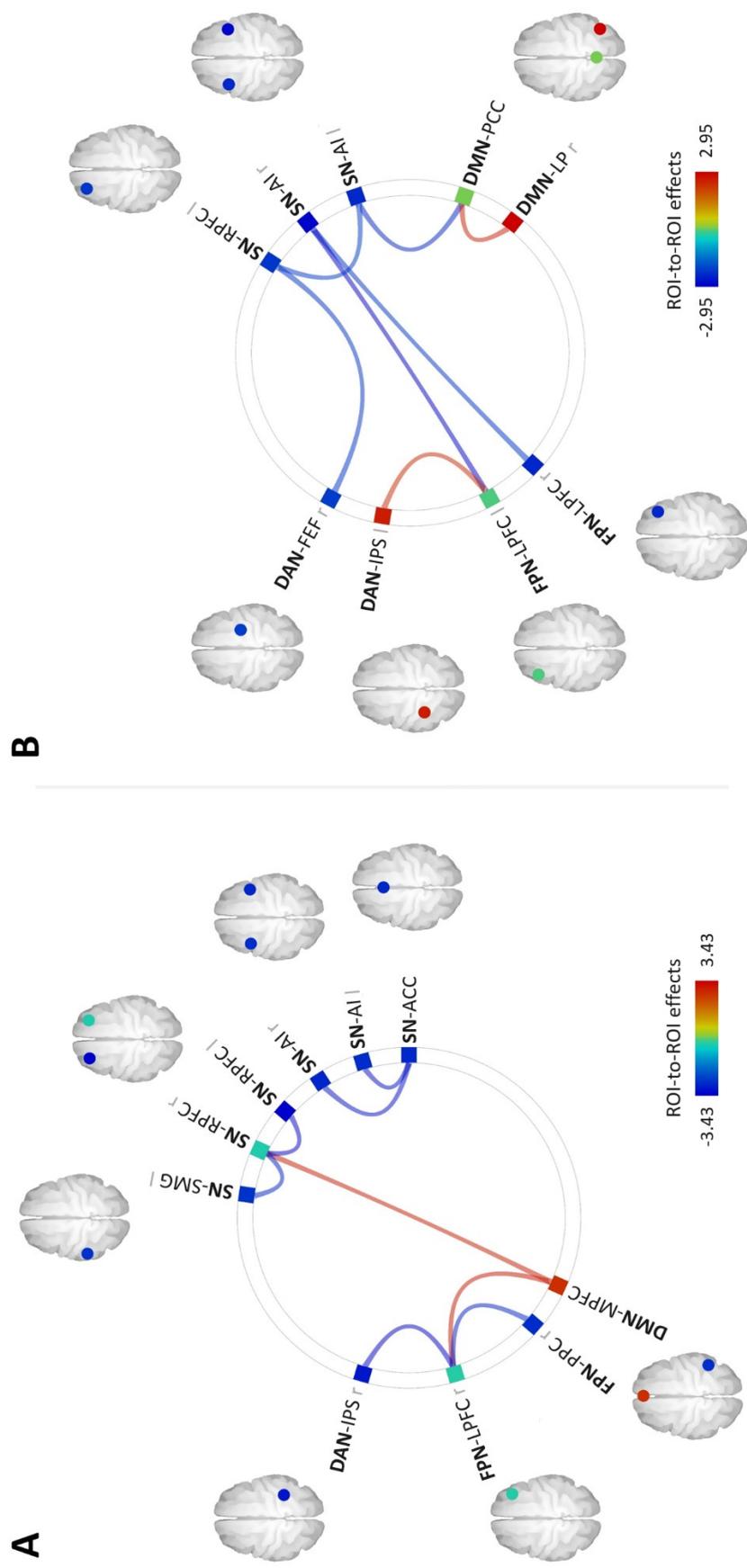
### Functional connectivity analysis:

#### 1) ROI-to-ROI analysis:

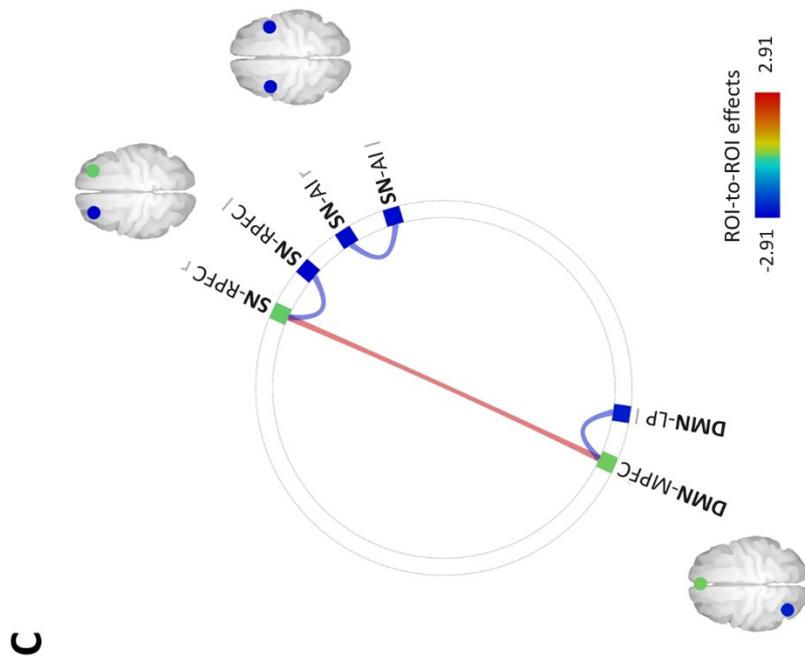
First, the DLB group showed a significant decrease in functional connectivity between a number of ROIs within the SN, compared to the control group (see Figure 3). Similar decreases were found between ROIs within the FPN (right lateral prefrontal cortex

[LPFC] and right posterior parietal cortex [PPC]) and between ROIs of the FPN and the DAN (right LPFC and right intraparietal sulcus [IPS], respectively). In contrast, a significantly increased functional connectivity was observed between the medial prefrontal cortex (MPFC) of the DMN and both the right rostral prefrontal cortex (RPFC) of the SN and the right LPFC of the FPN, in DLB patients compared to controls.

No significant differences were found between the AD and control groups or between the DLB and AD groups at the set FDR-corrected threshold. At an uncorrected threshold of  $p < 0.01$ , AD patients showed a connectivity decrease between several ROIs within the SN and within the DMN, and a higher connectivity between the MPFC of the DMN and the right RPFC of the SN, compared to the control group. When comparing the AD and DLB groups (differences were found only at a threshold of  $p < 0.05$  uncorrected), DLB patients had a weaker connectivity between two ROIs within the SN (left RPFC and left anterior insula [AI]), and between ROIs of this network and ROIs of the DAN (right frontal eye field [FEF]), FPN (left and right LPFC) and DMN (precuneal cortex [PCC]). Conversely, they showed a higher connectivity than AD patients between two ROIs within the DMN (right lateral parietal cortex [LP] and PCC), and between the left IPS of the DAN and the left LPFC of the FPN. See Figure 3.



**Figure 3. Between-group differences in ROI-to-ROI functional connectivity.** A) DLB > controls, B) DLB > AD and C) AD > controls. *Abbreviations:* ACC, anterior cingulate cortex; AI, anterior insula; DAN, dorsal attention network; DMN, default-mode network; FEF, frontal eye field; FPN, frontoparietal network; IPS, intraparietal sulcus; l, left; LP, lateral parietal cortex; LPFC, lateral prefrontal cortex; MPFC, medial prefrontal cortex; PCC, precuneal cortex; PPC, posterior parietal cortex; r, right; RPFC, rostral prefrontal cortex; SN, salience network; SMG, supramarginal gyrus. The results are represented respectively at A)  $p_{FWE} < 0.05$ , B)  $p_{unc} < 0.05$  and C)  $p_{unc} < 0.01$ , at the ROI level.



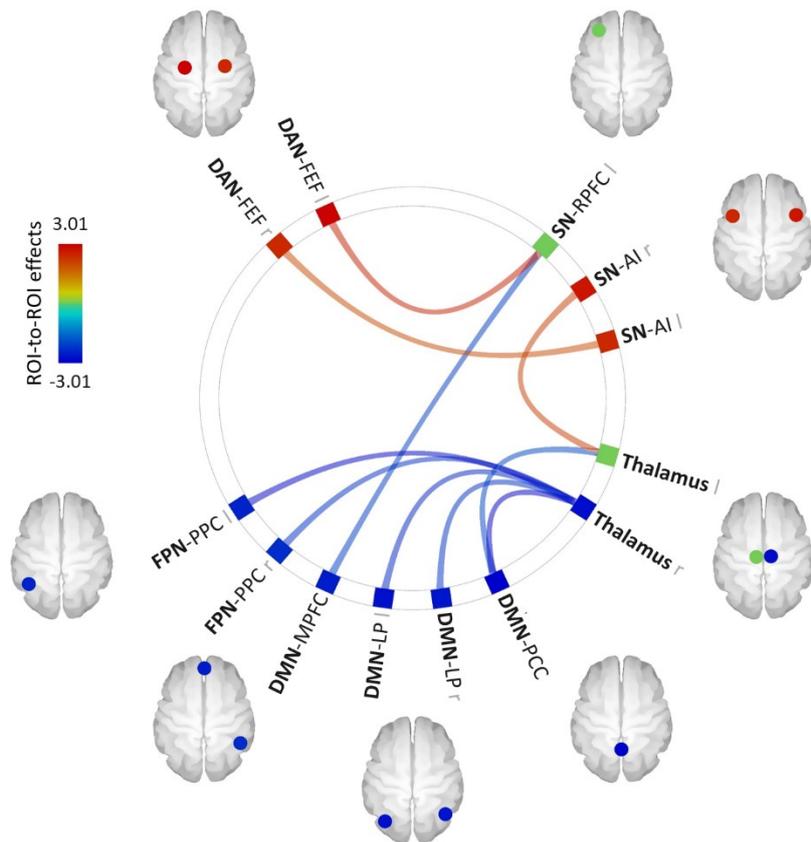
**Figure 3 (suite). Between-group differences in ROI-to-ROI functional connectivity.** C) AD > controls. Abbreviations: AI, anterior insula; LP, lateral parietal cortex; MPFC, medial prefrontal cortex; RPFC, rostral prefrontal cortex; SN, salience network; The results are represented at  $p_{unc} < 0.01$ , at the ROI level.

2) Mean within- and between-network connectivity:

The DLB group and AD group showed a weaker mean functional connectivity within the SN compared to the control group ( $T_{154}=2.96$ ,  $p=0.0035$  and  $T_{154}=2.04$ ,  $p=0.0430$ , respectively). No other within-network and no between-network connectivity differences were found among the three groups.

3) Association between FC measures and fluctuation scores:

In the DLB group, we found a positive correlation between patients' fluctuation scores and functional connectivity for three pairs of ROIs: left SN-RPFC and left DAN-FEF, left SN-AI and right DAN-FEF, right SN-AI and left thalamus. Fluctuation scores were also negatively correlated to the functional connectivity between the left SAL-RPFC and the DMN-MPFC, between the right thalamus and all the ROIs of the DMN (MPFC, left and right LP, PCC), between the right thalamus and two ROIs of the FPN (left and right PPC), as well as between the left thalamus and the DMN-PCC. See figure 4.



**Figure 4. Effect of fluctuation scores on functional connectivity in the DLB group.** *Abbreviations:* AI, anterior insula; DAN, dorsal attention network; DMN, default-mode network; FEF, frontal eye field; FPN, frontoparietal network; l, left; LP, lateral parietal cortex; MPFC, medial prefrontal cortex; PCC, precuneus cortex; PPC, posterior parietal cortex; r, right; RPFC, rostral prefrontal cortex; SN, salience network. The results are represented at  $p_{unc} < 0.05$  at the ROI level.

## DISCUSSION

In the present study, we aimed to investigate the structural and functional changes in DLB compared with AD and normal aging, and to examine their potential role in the emergence of the fluctuations characterizing these patients.

With regard to structural aspects, the results of group comparisons performed in our VBM analysis were in agreement with the existing literature. In the AD group compared to the control group, we found a typical pattern of medial temporal atrophy, as consistently described in previous studies [28]. In contrast, gray matter loss in the DLB group compared to controls was less extensive and consisted of focal bilateral clusters in the temporal lobes, insulae and frontal lobes. The changes observed in temporal and frontal regions were consistent with the results of several earlier VBM studies [29, 30]. Similarly, diminished gray matter volumes in bilateral insulae were previously reported in DLB patients at both the dementia [31] and

prodromal [32, 33] stages. The insular cortex was also shown to be particularly vulnerable to  $\alpha$ -synuclein pathology in these patients [34]. Unlike some previous studies [35-37], we did not find any significant gray matter loss in subcortical structures in the DLB group compared to the control group. This could be explained by the fact that the group comparisons in most of these studies were performed on chosen segmented subcortical structures rather than on the whole brain gray matter. Furthermore, as pointed out in a recent review [38], the most significant subcortical changes reported in DLB patients in the literature relate to functional rather than structural imaging data. Finally, the comparison between the AD and DLB groups revealed a relative bilateral preservation of the medial temporal lobe structures in the latter, in line with a number of existing data reviewed by Surendranathan [39].

Among these results, gray matter losses found in the insulae and frontal regions in the DLB group may be relevant with regard to fluctuations. The insula is a complex cortical region participating in a wide range of cognitive, emotional, somatosensory and visceral functions [40], and its anterior division forms a major node of the SN. Considering the critical role of the SN for the switching between default-mode and task-positive networks [41] and the well-known involvement of frontal regions in attentional-executive processes, such atrophic patterns could potentially participate in fluctuations in DLB patients.

However, when investigating more directly the correlation between patients' fluctuation scores and gray matter volume in the DLB group, we found a weak negative correlation in the left inferior parietal lobule, the left and right cerebellum, the midbrain, the bilateral prefrontal cortex and, to a lesser extent, the right thalamus. These regions did not correspond to those showing gray matter loss in DLB patients compared to control subjects, which suggests that the relative atrophy of frontal and insular cortices may not be directly involved in the occurrence of fluctuations. Moreover, the effect of fluctuation scores on regional gray matter volume seemed to follow a particular pattern, as the corresponding brain regions were part of the cholinergic system. This system plays an important role in attention and conscious awareness [42, 43] and was shown to be more affected in DLB than in AD [44, 45]. Several studies reviewed by Aarsland et al. [46] also demonstrated that cholinesterase inhibitors have a positive effect on cognition and neuropsychiatric symptoms in DLB patients, including fluctuating attention, unresponsiveness and daytime somnolence [47]. Similarly, neuropathological analyses comparing fluctuating and non-fluctuating DLB patients reported significant cholinergic impairments in thalamic areas in the former [48]. Taken together, these findings suggest that cholinergic impairments may be a determinant factor in the etiology of cognitive fluctuations. In the above-

mentioned regions where gray matter volume was found to be negatively correlated to fluctuation scores, but which are not significantly atrophied in DLB patients compared to controls, it is possible that cholinergic synaptic dysfunction may cause microstructural impairments (such as a reduced synaptic density) without frank neuronal loss, thus only leading to subtle volume reductions. Indeed, other neurotransmitter systems involved in attention and arousal, such as noradrenergic or dopaminergic systems, suffer neuronal loss in DLB [49, 50] and could therefore also contribute to a lesser degree to the pathogenesis of this symptom.

Globally, the results of our VBM analysis thus suggest that fluctuations might be more related to microstructural or functional changes, rather than macrostructural modifications.

To investigate the potential spatial correspondence between structural and functional disturbances related to fluctuations in the DLB group, the thalami and midbrain were added as complementary ROIs for the subsequent functional connectivity analysis (the inferior parietal and prefrontal regions did not need to be added as they already corresponded to key-nodes of the preselected functional networks).

The second part of our study focused on functional connectivity aspects. At the network-level, when compared to the control group, the DLB patients showed significant decreases in functional connectivity within the SN and within the FPN, and between ROIs of the FPN and DAN. In contrast, they showed an increased connectivity between ROIs of the DMN and ROIs of both the SN and the FPN. In the AD group, the changes relative to the control group were globally weaker than those distinguishing the DLB group from the control group, and did not survive FDR correction. They showed a decreased functional connectivity within the SN but also within the DMN, along with an increased connectivity between ROIs from those two networks. Finally, when comparing directly the two dementia groups, DLB patients showed a weaker ROI-to-ROI functional connectivity than AD patients within the SN, and between this network and the DAN, the DMN and the FPN. Conversely, the DLB group had a stronger connectivity than the AD group within the DMN, and between ROIs of the DAN and FPN. Additional measurements confirmed a weaker mean connectivity within the SN in the DLB and AD groups compared with the control group.

These results tend to identify specific patterns of functional connectivity disturbances in DLB and AD. Both groups showed a decreased connectivity within the SN compared to healthy elderly subjects, which was accompanied by an increased connectivity between the right RPFC of the SN and the MPFC of the DMN. This increase could

constitute a compensation process, in order to maintain an effective coupling between the two networks despite the functional disruptions in the SN. In the DLB group, the increased connectivity between the FPN-LPFC and the DMN-MPFC could similarly be an attempt to compensate for the connectivity disturbances within and between attentional networks. But beyond these similarities, the two groups also revealed distinct profiles of impairments, as SN disturbances appeared to co-occur primarily with attentional networks disruptions in the DLB group, while they rather coincided with DMN disruptions in the AD group. In AD patients, this decrease in DMN functional connectivity is a consistently reported feature in previous studies, irrespective of the analytical approach used [51]. Regarding the SN, the literature is less consistent: some authors reported an increased functional connectivity in this network in AD compared to normal aging [52, 53], while others found it was decreased [54, 55]. This could be explained by methodological differences between the analyses (ICA versus seed-based approaches). However, Brier et al. [56] provided another possible explanation by showing in a larger cohort (n=124) that functional connectivity within the SN was increased in AD patients at a very early stage of the disease (clinical dementia rating [CDR] 0.5), but then decreased at a later stage (CDR 1).

In DLB, our findings are similar to those of Lowther et al. [57], who found a decreased connectivity in the salience and executive control networks compared with AD patients and healthy subjects. The fact that we found decreases specifically within the FPN and the SN and between the FPN and the DAN, may provide some clues about the occurrence of fluctuations and attention deficits [1, 3] in DLB patients, considering the particular interaction between these networks. The FPN and DAN show high activity during externally directed attentional focus and are anticorrelated with the DMN, which is activated during unfocused, internally focused or exploratory states [58, 59]. The coupling of these networks, which allows an effective switching between distinct attentional states in response to both internal and environmental stimuli, was shown to be triggered by the activity of the SN [41, 60]. The functional connectivity disruptions that we observed in the DLB group may lead to disturbed transitions from one network configuration (or cognitive state) to another, and could thus participate in the etiology of fluctuations.

The multiple regression analysis revealed that the severity of fluctuations in DLB patients was positively correlated to the functional connectivity of the SN with the DAN and the left thalamus, and negatively correlated with the connectivity between the SN and the DMN, and between the right thalamus and both the FPN and the DMN.

First, this suggests that fluctuations could arise from an imbalance of the external connectivity of the SN, maybe triggered primarily by the disconnections between the different ROIs within this network, as observed in the group comparisons. The negative correlation between fluctuation scores and functional connectivity between the SN and DMN is striking because it involves the RPF of the SN and the MPFC of the DMN, a pair of ROIs showing a hyperconnectivity (but with a different lateralization) in DLB patients compared to healthy subjects, which we interpreted as a compensation process. In agreement with this hypothesis, greater fluctuations in DLB patients may thus be linked to a failure of this compensation. Second, these findings tend to confirm the involvement of thalamic functional disturbances in the etiology of fluctuations in DLB patients, as suggested by previous studies [10, 18]. The thalamus has strong functional connections with cortical nodes of the SN, especially the anterior insula hub, and participate with it in a large-scale network integrating interoceptive inputs with cognitive inputs from other networks, and generating viscer-autonomic, emotional and cognitive processes in response to salient stimuli [61, 62]. Moreover, the functional and structural connectivity of the thalamus with the DMN [63, 64] and the frontoparietal regions [65] was shown to be crucial for consciousness. The negative correlation between thalamic functional connectivity and fluctuation scores in the DLB group therefore seems concordant with the clinical characteristics of this symptom.

Overall, our results indicate that fluctuations in DLB patients may derive more directly from functional connectivity disturbances than from clear structural impairments. This is concordant with recent data supporting the hypothesis that DLB is a primary synaptopathy [66], in which the accumulation of phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in the form of small aggregates may cause synaptic dysfunction and loss that occur prior to Lewy body formation and neuronal loss, and that are closely related to cognitive impairment.

This study has some potential limitations. First, DLB and AD patients were diagnosed based on clinical assessment, rather than a post-mortem pathological validation. However, diagnosis was made by experienced geriatricians, using standardized criteria with a high specificity confirmed by autopsy findings [67], and all participants were followed longitudinally. Second, fluctuations are a complex symptom encompassing attentional, cognitive and alertness aspects that are mixed in the score obtained from the Mayo Fluctuation Scale, making the interpretation of the correlations with MRI measures more difficult. These results thus need to be treated with caution.

## CONCLUSIONS

Using both structural and functional MRI data, we found that functional connectivity changes, rather than significant gray matter loss, could play a role in the emergence of fluctuations in DLB patients. Notably, fluctuations in the DLB group appeared to be related to disturbances of the external functional connectivity of the salience network (responsible for switching between the default mode network and attentional executive networks), which may lead to less relevant transitions from one cognitive state to another in response to internal and environmental stimuli. Higher fluctuation scores were also related to a lower thalamic functional connectivity, suggesting that the thalamus could be a key region for the occurrence of this symptom. More globally, our results underline the interest of considering large-scale brain networks to investigate the neural bases of DLB core symptoms such as fluctuations.

## ABBREVIATIONS

ACC: anterior cingulate cortex; AD: Alzheimer's disease; AI: anterior insula; ANOVA: analysis of variance; BOLD: blood oxygen level-dependent; CDR: clinical dementia rating; CM2R: Centre Mémoire de Ressources et de Recherche; CPP: comité de protection des personnes; DARTEL: diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra; DLB: dementia with Lewy bodies; DAN: dorsal attention network; DMN: default-mode network; FEF: frontal eye field; FPN: frontoparietal network; FDR: false discovery rate; FWE: family-wise error; HC: healthy controls; HUS: University Hospital of Strasbourg; ICA: independent component analysis; IPS: intraparietal sulcus; LP: lateral parietal cortex; LPFC: lateral prefrontal cortex; MNI: Montreal Neurological Institute; MPFC: medial prefrontal cortex; MPRAGE: magnetization-prepared rapid gradient-echo; MRI: magnetic resonance imaging; PCC: precuneal cortex; PPC: posterior parietal cortex; ROI: region of interest; RPF: rostral prefrontal cortex; SI: substantia innominata; SMG: supramarginal gyrus; SN: salience network; SPECT: single-photon emission computed tomography; SPM: Statistical Parametric Mapping; VBM: voxel-based morphometry;

## DECLARATIONS

### **Acknowledgements:**

We thank the patients and control subjects for their participation. We are grateful to Jean-Paul Armspach and Corinne Marrer from the 'Plateforme IRIS, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg' for MRI acquisition; to Thimothée Albasser, Mathias Bilger, Laure Di Bitonto, Emmanuelle Ehrhard, Catherine Kleitz, Nadine Longato, Laetitia Monjoin, Géraldine Heim and Natacha Vogt for conducting neuropsychological assessments; to Marion Soury and Daniel Roquet for allowing us to

use their preprocessing pipeline; to Mary Mondino for her help with programming; to Julien Lamy for his advice and comments; to Anne Botzung and Lucie Rauch for their help with organization; and to Nick Barton for language editing.

**Funding:**

This study was funded by Appel à Projet Interne (API) of the University Hospital of Strasbourg, Alsace Alzheimer 67, Fondation Université de Strasbourg, and Projet Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) inter-régional (IDRCB 2012-A00992-41), and a ministerial PhD scholarship.

**Authors' contributions:**

EC participated in the design of the study, performed the MRI preprocessing and the statistical analysis, interpreted the data and drafted the manuscript. VN participated in the design of the study and performed the MRI preprocessing. PLDS optimized the MRI sequences. CD, NP, CM, PA, CMH and BC examined patients, and diagnosed patients with DLB and AD. FB conceived of the study, participated in its design and coordination, examined patients, diagnosed patients with DLB and AD, interpreted the data and revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Competing interests:**

The authors declare that they have no competing interests.

**Ethics approval and consent to participate:**

This research was approved by the local ethics committee ('Comité de Protection des Personnes Strasbourg Est IV'). All participants provided written informed consent to participate.

**Availability of data and materials:**

The datasets used and/or analyzed during the present study are available from the corresponding author on reasonable request

## REFERENCES

1. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J-P, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100.
2. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-72.
3. Ballard C, O'Brien J, Gray A, Cormack F, Ayre G, Rowan E, et al. Attention and fluctuating attention in patients with dementia with Lewy Bodies and Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 2001;58(6):977-82.
4. Mainland BJ, Herrmann N, Mallya S, Fiocco AJ, Sin G-L, Shulman KI, et al. Cognitive Fluctuations and Cognitive Test Performance Among Institutionalized Persons With Dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2017;32(7):393-400.

5. Zweig YR, Galvin JE. Lewy body dementia: the impact on patients and caregivers. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(2):21.
6. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Knopman D, et al. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology.* 2004;62(2):181-7.
7. Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, Wesnes K, McKeith IG, O'Brien JT, et al. The Clinician Assessment of Fluctuation and the One Day Fluctuation Assessment Scale. Two methods to assess fluctuating confusion in dementia. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2000;177:252-6.
8. Van Dyk K, Towns S, Tatarina O, Yeung P, Dorrejo J, Zahodne LB, et al. Assessing Fluctuating Cognition in Dementia Diagnosis: Interrater Reliability of the Clinician Assessment of Fluctuation. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2016;31(2):137-43.
9. Bradshaw J, Saling M, Hopwood M, Anderson V, Brodtmann A. Fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease is qualitatively distinct. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2004;75(3):382-7.
10. Delli Pizzi S, Franciotti R, Taylor J-P, Thomas A, Tartaro A, Onofrj M, et al. Thalamic Involvement in Fluctuating Cognition in Dementia with Lewy Bodies: Magnetic Resonance Evidences. *Cereb Cortex.* 2015;25(10):3682-9.
11. Watson R, Colloby SJ, Blamire AM, Wesnes KA, Wood J, O'Brien JT. Does attentional dysfunction and thalamic atrophy predict decline in dementia with Lewy bodies? *Parkinsonism & Related Disorders.* 2017;45:69-74.
12. Colloby SJ, Elder GJ, Rabee R, O'Brien JT, Taylor J-P. Structural grey matter changes in the substantia innominata in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: a DARTEL-VBM study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017;32(6):615-23.
13. Taylor J-P, Colloby SJ, McKeith IG, O'Brien JT. Covariant perfusion patterns provide clues to the origin of cognitive fluctuations and attentional dysfunction in Dementia with Lewy bodies. *International Psychogeriatrics.* 2013;25(12):1917-28.
14. Peraza LR, Kaiser M, Firbank M, Graziadio S, Bonanni L, Onofrj M, et al. fMRI resting state networks and their association with cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies. *Neuroimage Clin.* 2014;4:558-65.
15. Bonanni L, Thomas A, Tiraboschi P, Perfetti B, Varanese S, Onofrj M. 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.* 2008;131(3):690-705.
16. Bonanni L, Perfetti B, Bifulchetti S, Taylor J-P, Franciotti R, Parnetti L, et al. Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies. *Neurobiology of Aging.* 2015;36(1):434-45.
17. Stylianou M, Murphy N, Peraza LR, Graziadio S, Cromarty R, Killen A, et al. Quantitative electroencephalography as a marker of cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies and an aid to differential diagnosis. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(6):1209-20.

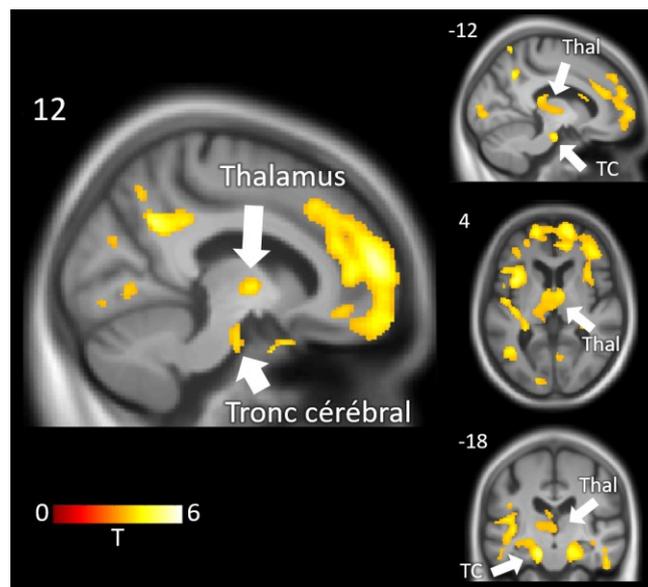
18. O'Brien JT, Firbank MJ, Mosimann UP, Burn DJ, McKeith IG. Change in perfusion, hallucinations and fluctuations in consciousness in dementia with Lewy bodies. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2005;139(2):79-88.
19. Franciotti R, Falasca NW, Bonanni L, Anzellotti F, Maruotti V, Comani S, et al. Default network is not hypoactive in dementia with fluctuating cognition: an Alzheimer disease/dementia with Lewy bodies comparison. *Neurobiology of Aging*. 2013;34(4):1148-58.
20. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*. 2007;6(8):734-46.
21. Kemp J, Philippi N, Phillipps C, Demuyne C, Albasser T, Martin-Hunyadi C, et al. Cognitive profile in prodromal dementia with Lewy bodies. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2017;9(1):19.
22. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001;14(1 Pt 1):21-36.
23. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*. 2005;26(3):839-51.
24. Muschelli J, Nebel MB, Caffo BS, Barber AD, Pekar JJ, Mostofsky SH. Reduction of motion-related artifacts in resting state fMRI using aCompCor. *NeuroImage*. 2014;96:22-35.
25. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline J-P, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*. 1994;2(4):189-210.
26. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity*. 2012;2(3):125-41.
27. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*. 2006;31(3):968-80.
28. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in « probable » Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1992;55(10):967-72.
29. Watson R, O'Brien JT, Barber R, Blamire AM. Patterns of gray matter atrophy in dementia with Lewy bodies: a voxel-based morphometry study. *International Psychogeriatrics*. 2012;24(4):532-40.
30. Burton EJ, Karas G, Paling SM, Barber R, Williams ED, Ballard CG, et al. Patterns of Cerebral Atrophy in Dementia with Lewy Bodies Using Voxel-Based Morphometry. *NeuroImage*. 2002;17(2):618-30.

31. Zhong J, Pan P, Dai Z, Shi H. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in dementia with Lewy bodies. *European Journal of Radiology*. 2014;83(10):1870-4.
32. Blanc F, Colloby SJ, Cretin B, de Sousa PL, Demuynck C, O'Brien JT, et al. Grey matter atrophy in prodromal stage of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2016;8(1):31.
33. Roquet D, Noblet V, Anthony P, Philippi N, Demuynck C, Cretin B, et al. Insular atrophy at the prodromal stage of dementia with Lewy bodies: a VBM DARTEL study. *Scientific Reports*. 2017;7(1):9437.
34. Fathy YY, Jonker AJ, Oudejans E, Jong FJJ de, Dam A-MW van, Rozemuller AJM, et al. Differential insular cortex subregional vulnerability to  $\alpha$ -synuclein pathology in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2019;45(3):262-77.
35. Watson R, Colloby SJ, Blamire AM, O'Brien JT. Subcortical volume changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. A comparison with healthy aging. *International Psychogeriatrics*. 2016;28(4):529-36.
36. Whitwell JL, Weigand SD, Shiung MM, Boeve BF, Ferman TJ, Smith GE, et al. Focal atrophy in Dementia with Lewy Bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. *Brain*. 2007;130(Pt 3):708-19.
37. Cousins DA, Burton EJ, Burn D, Gholkar A, McKeith IG, O'Brien JT. Atrophy of the putamen in dementia with Lewy bodies but not Alzheimer's disease: an MRI study. *Neurology*. 2003;61(9):1191-5.
38. Watson R, Colloby SJ. Imaging in Dementia With Lewy Bodies: An Overview. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016;29(5):254-60.
39. Surendranathan A, O'Brien JT. Clinical imaging in dementia with Lewy bodies. *Evidence-Based Mental Health*. 2018;21(2):61-5.
40. Nieuwenhuys R. The insular cortex: A review. In: Hofman MA, Falk D, editors. *Progress in Brain Research: Evolution of the Primate Brain*; vol. 195. Elsevier; 2012. p. 123-63.
41. Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *PNAS*. 2008;105(34):12569-74.
42. Perry E, Walker M, Grace J, Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends in Neurosciences*. 1999;22(6):273-80.
43. Klinkenberg I, Sambeth A, Blokland A. Acetylcholine and attention. *Behavioural Brain Research*. 2011;221(2):430-42.
44. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Merdes A, Masliah E, Thal LJ, et al. Early and Widespread Cholinergic Losses Differentiate Dementia With Lewy Bodies From Alzheimer Disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(10):946-51.

45. Francis PT, Perry EK. Cholinergic and other neurotransmitter mechanisms in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies. *Movement Disorders*. 2007;22(S17):S351-7.
46. Aarsland D, Mosimann UP, McKeith IG. Role of Cholinesterase Inhibitors in Parkinson's Disease and dementia with Lewy Bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2004;17(3):164-71.
47. Wesnes KA, McKeith IG, Ferrara R, Emre M, Ser TD, Spano PF, et al. Effects of Rivastigmine on Cognitive Function in Dementia with Lewy Bodies: A Randomised Placebo-Controlled International Study Using the Cognitive Drug Research Computerised Assessment System. *DEM*. 2002;13(3):183-92.
48. Pimlott SL, Piggott M, Ballard C, McKeith I, Perry R, Kometa S, et al. Thalamic nicotinic receptors implicated in disturbed consciousness in dementia with Lewy bodies. *Neurobiology of Disease*. 2006;21(1):50-6.
49. Szot P, White SS, Greenup JL, Leverenz JB, Peskind ER, Raskind MA. Compensatory Changes in the Noradrenergic Nervous System in the Locus Ceruleus and Hippocampus of Postmortem Subjects with Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *J Neurosci*. 2006;26(2):467-78.
50. O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, Williams ED, Firbank M, Burn D, et al. Dopamine Transporter Loss Visualized With FP-CIT SPECT in the Differential Diagnosis of Dementia With Lewy Bodies. *Arch Neurol*. 2004;61(6):919-25.
51. Badhwar A, Tam A, Dansereau C, Orban P, Hoffstaedter F, Bellec P. Resting-state network dysfunction in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2017;8:73-85.
52. Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, Growdon ME, Jang JY, Rabinovici GD, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 2010;133(5):1352-67.
53. Balthazar MLF, Pereira FRS, Lopes TM, Silva EL da, Coan AC, Campos BM, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease are related to functional connectivity alterations in the salience network. *Human Brain Mapping*. 2014;35(4):1237-46.
54. Wang Z, Xia M, Dai Z, Liang X, Song H, He Y, et al. Differentially disrupted functional connectivity of the subregions of the inferior parietal lobule in Alzheimer's disease. *Brain Struct Funct*. 2015;220(2):745-62.
55. Xie C, Bai F, Yu H, Shi Y, Yuan Y, Chen G, et al. Abnormal insula functional network is associated with episodic memory decline in amnesic mild cognitive impairment. *Neuroimage*. 2012;63(1):320-7.
56. Brier MR, Thomas JB, Snyder AZ, Benzinger TL, Zhang D, Raichle ME, et al. Loss of intranetwork and internetwork resting state functional connections with Alzheimer's disease progression. *J Neurosci*. 2012;32(26):8890-9.

57. Lowther ER, O'Brien JT, Firbank MJ, Blamire AM. Lewy body compared with Alzheimer dementia is associated with decreased functional connectivity in resting state networks. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2014;223(3):192-201.
58. Spreng RN, Stevens WD, Chamberlain JP, Gilmore AW, Schacter DL. Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. *NeuroImage*. 2010;53(1):303-17.
59. Hellyer PJ, Shanahan M, Scott G, Wise RJS, Sharp DJ, Leech R. The Control of Global Brain Dynamics: Opposing Actions of Frontoparietal Control and Default Mode Networks on Attention. *J Neurosci*. 2014;34(2):451-61.
60. Goulden N, Khusnulina A, Davis NJ, Bracewell RM, Bokde AL, McNulty JP, et al. The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: replication from DCM. *Neuroimage*. 2014;99:180-90.
61. Zhou J, Seeley WW. Network Dysfunction in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia: Implications for Psychiatry. *Biological Psychiatry*. 2014;75(7):565-73.
62. Uddin LQ. Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015;16(1):55-61.
63. Boly M, Tshibanda L, Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Schnakers C, Ledoux D, et al. Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(8):2393-400.
64. Fernández-Espejo D, Soddu A, Cruse D, Palacios EM, Junque C, Vanhaudenhuyse A, et al. A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness. *Annals of Neurology*. 2012;72(3):335-43.
65. Crone JS, Soddu A, Höller Y, Vanhaudenhuyse A, Schurz M, Bergmann J, et al. Altered network properties of the fronto-parietal network and the thalamus in impaired consciousness. *NeuroImage: Clinical*. 2014;4:240-8.
66. Colom-Cadena M, Pegueroles J, Herrmann AG, Henstridge CM, Muñoz L, Querol-Vilaseca M, et al. Synaptic phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in dementia with Lewy bodies. *Brain*. 2017;140(12):3204-14.
67. McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, Ince PG, O'Brien JT, Neill D, et al. Prospective validation of Consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2000;54(5):1050-8.

Figure supplémentaire à l'étude 2 :



**Figure supplémentaire 1 - Régions cérébrales présentant une diminution du volume de matière grise chez les patients MCL comparés aux sujets sains âgés au seuil de  $p < 0,0001$  non corrigé.**  
Abréviations : TC : tronc cérébral, thal : thalamus.

### Conclusion et introduction à l'étude 3

Sur le plan structurel, les analyses morphométriques de cette étude confirment le caractère relativement focal et la sévérité moindre de l'atrophie dans la MCL comparée à la MA. Elles mettent également en évidence une corrélation négative entre les scores de fluctuations et le volume de matière grise dans un ensemble de régions faisant partie du système cholinergique (gyrus orbitofrontal, lobule pariétal inférieur, thalamus, mésencéphale, cervelet), et ne correspondant pas au pattern d'atrophie observé en comparaison avec les groupes témoin et MA. Il est possible que dans ces régions, les perturbations synaptiques entraînent des modifications subtiles du volume de matière grise en l'absence d'une perte neuronale importante. Au vu du rôle important du système cholinergique dans les processus attentionnels et la conscience [Perry et al., 1999; Klinkenberg et al., 2011], la corrélation observée avec les scores de fluctuations semble plutôt cohérente.

Concernant la connectivité fonctionnelle, les comparaisons inter-groupes ont permis l'identification de profils d'atteinte distincts entre la MCL et la MA. Bien que les deux groupes présentent une diminution de connectivité à l'intérieur du SN en comparaison avec le groupe témoin, cette diminution apparaît plus marquée chez les patients MCL que chez les patients MA. Par ailleurs, chez les patients MA, les perturbations du SN s'accompagnent principalement de diminutions de connectivité au sein du DMN, alors que chez les patients MCL elles sont plutôt associées à des diminutions au sein des réseaux attentionnels (FPN, DAN). De façon intéressante, les deux groupes avec démence présentent de plus une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le RPFC et le MPFC, deux régions cérébrales appartenant respectivement au SN et au DMN. Ce changement pourrait hypothétiquement correspondre à un mécanisme de compensation, visant à maintenir des interactions efficaces entre les deux réseaux en dépit des dysconnexions affectant le SN.

Concernant les fluctuations, une corrélation positive est observée entre les scores des patients MCL et la connectivité fonctionnelle du SN avec le DAN et avec le thalamus gauche. Ces mêmes scores de fluctuations sont également négativement corrélés avec la connectivité du SN avec le DMN, et du thalamus droit avec le DMN et le FPN. Ces résultats indiquent que les fluctuations pourraient en partie émaner d'un déséquilibre de la connectivité fonctionnelle externe du SN (c'est-à-dire de ses interactions avec les trois autres réseaux étudiés), ce déséquilibre étant lui-même possiblement consécutif à des perturbations de connectivité internes au SN, comme le suggèrent les comparaisons inter-groupes. La corrélation négative entre scores de fluctuations et la connectivité fonctionnelle entre le SN et le DMN est particulièrement frappante puisqu'elle implique plus précisément le RPFC et le MPFC, les deux régions qui dans le cadre des comparaisons inter-groupes affichent une augmentation de connectivité réciproque, pouvant être interprétée comme un processus de

compensation. Le cas échéant, la corrélation négative suggère que les fluctuations seraient favorisées par un échec de la mise en place d'une telle compensation.

Ces résultats confirment également le rôle des perturbations de la connectivité fonctionnelle du thalamus dans l'émergence de ce symptôme. L'idée d'une implication des boucles thalamo-corticales dans les fluctuations cognitives et de vigilances chez les patients MCL est cohérente avec le fait que ces boucles peuvent moduler de manière dynamique l'activité corticale et participer à des opérations d'analyse complexe des signaux sensoriels [Merabet et al., 1998]. Leur connectivité fonctionnelle apparaît en outre perturbée dans certaines pathologies neuropsychiatriques telles que la schizophrénie [Giraldo-Chica & Woodward, 2017].

De manière plus globale, les résultats de cette seconde étude confirment que les fluctuations pourraient être corrélées à des modifications cérébrales fonctionnelles ou microstructurelles, davantage qu'à l'atrophie à l'échelle macroscopique. Dans le cadre de l'IRM, les modifications microstructurelles peuvent être étudiées plus spécifiquement par IRM quantitative, en ciblant différents paramètres physiques au sein de la substance blanche ou la substance grise.

Dans la MCL, la plupart des études en IRM quantitative (voir sections II.1.d de la partie Introduction et II.3 de la partie Méthodologie) reposent sur la méthode DTI et se sont intéressées à la substance blanche. Elles mettent en évidence des perturbations d'apparition précoce affectant principalement les régions postérieures. Une étude explorant les paramètres  $qT1$  et  $qT2$  au sein de la substance grise [Su et al., 2015] reporte quant à elle un pattern de modifications distinct du pattern d'atrophie et affectant préférentiellement les régions pariéto-temporales et les noyaux gris centraux. Deux études en DTI réalisées par Delli Pizzi et al. [2015a, 2015b] ont également inclus la substance grise, mais il s'agissait d'analyses ciblées sur le thalamus. Elles ont souligné des perturbations microstructurelles au niveau du noyau dorsomédian et dans les sous-régions thalamiques projetant vers le cortex préfrontal. Sur le plan clinique, des corrélations ont été établies chez les patients MCL entre les mesures de DTI et les scores d'hallucinations visuelles et de l'échelle UPDRS, ainsi qu'entre les mesures de  $qT1$  et les scores en mémoire épisodique et habiletés exécutives [Ota et al., 2009; Kantarci et al., 2010; Su et al., 2015].

A ce jour, peu d'études se sont donc intéressées à l'intégrité microstructurelle de la matière grise dans la MCL, et aucune n'a examiné le lien entre perturbations cérébrales microstructurelles et scores de fluctuations chez ces patients. Les travaux antérieurs portaient par ailleurs sur des participants aux stades de démence légère à modérée. Notre troisième étude a donc été élaborée dans le but d'étudier les modifications microstructurelles dans la MCL aux stades précoces comparée à la MA et au vieillissement sain, et de déterminer l'influence éventuelle de ces changements sur la survenue des fluctuations chez les patients MCL. Il s'agit d'une étude multiparamétrique basée sur des mesure de  $R1$ ,  $R2$ ,  $R2^*$ , MPF, FA, DM, DA et DR, et

portant à la fois sur la substance grise et la substance blanche. Cette étude est actuellement toujours en cours, les résultats présentés sont donc très préliminaires.

## **Etude 3 – Etude des modifications microstructurelles dans la MCL aux stades précoces par IRM quantitative multiparamétrique.**

### MÉTHODES

#### **Participants à l'étude :**

La cohorte de l'étude comportait 93 participants dont 48 patients MCL, 25 patients MA et 20 sujets sains âgés. Les patients MCL et MA ont été recrutés par l'intermédiaire du centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CM2R) d'Alsace, qui inclut les services de gériatrie et de neurologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) et le service de gériatrie des Hôpitaux Civils de Colmar. Les volontaires âgés sains ont pour leur part été recrutés par le Centre d'Investigation Clinique et le CM2R des HUS.

Pour être inclus, les participants devaient être âgés de plus de 50 ans, avoir le français pour langue maternelle, et ne présenter aucun des critères d'exclusion suivants : contre-indication à l'IRM, abus d'alcool ou de substances, des troubles moteurs ou sensoriels, une maladie neurologique ou psychiatrique autre susceptible d'expliquer les symptômes cliniques, des lésions cérébrales focales en imagerie cérébrale, et enfin un diagnostic mixte MCL-MA.

Les diagnostics ont été réalisés sur la base d'un examen médical approfondi et à l'aide des critères de McKeith [2005] pour la MCL et de Dubois [2007] pour la MA par des médecins gériatres et neurologues expérimentés. Les sujets sains âgés ont fait l'objet des mêmes examens que patients afin d'écartier de possibles cas de trouble cognitif léger ou majeur. Pour tous les participants, la présence d'une atrophie du lobe temporal interne a été évaluée à l'aide de l'échelle de Scheltens à partir des images IRM anatomiques. Une examen clinique détaillé ainsi qu'une évaluation neuropsychologique comprenant notamment le test MMSE et le questionnaire de fluctuations de la Mayo Clinic ont également été administré à l'ensemble de la cohorte (l'ensemble des tests proposés sont détaillés dans l'article de Kemp et al. [2017]).

#### **Données démographiques et cognitives :**

Les analyses statistiques des données démographiques et cognitives des trois groupes de participants ont été effectuées à l'aide du logiciel Graphpad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Préalablement aux analyses, la normalité de la distribution des différentes variables a été évaluée grâce au test de Shapiro-Wilk et par examen visuel de diagrammes quantiles-quantiles. L'homogénéité des variances entre les groupes a été évaluée avec le test de Levene.

Pour les variables continues, les différences inter-groupes ont ensuite été mises en évidence à l'aide soit d'une ANOVA à un facteur associée à un test post-hoc de Tukey, soit du test non paramétrique de Kruskal-Wallis associé à un test post-hoc de Dunn, lorsque cela était approprié. Pour les variables catégorielles telles que le sexe, le test utilisé était le test du Chi carré. La significativité des résultats a été évaluée avec un seuil de  $p < 0,01$ .

### **Acquisition des images :**

Les images ont été acquises à l'aide d'une machine IRM Siemens 3T Verio (Siemens, Erlangen, Allemagne) équipée d'une antenne réceptrice de tête à 32 canaux. Les séquences utilisées, étaient les suivantes :

- Une séquence 3D pondérée en T1 dite "Magnetization-Prepared Rapid Gradient Echo" (MP-RAGE) permettant l'imagerie par transfert d'aimantation et servant de base pour l'estimation du R1 et de la MPF. Paramètres : TR = 1,9 s, TE = 2,53 ms, TI = 900 ms, angle de bascule =  $9^\circ$ , champ de vue = 192 mm, épaisseur de coupe = 1 mm, taille du voxel = 1x1x1 mm.
- Une séquence 3D de précession libre en régime stationnaire équilibré (bSSFP) pour l'estimation ultérieure du R2. Paramètres : TR = 3,7ms, TE = 1,85 ms, angles de bascule =  $58^\circ$  et  $11^\circ$ , 8 cycles de phase, champ de vue = 220 mm, épaisseur de coupe = 1,72 mm, taille du voxel = 1,7x1,7x1,7 mm.
- Une séquence 3D d'écho de gradient multi-échocs (MGRE) nécessaire pour l'obtention des cartes de R2\*. Paramètres : TR = 37 ms, TE1 = 2,21 ms, TE2 = 5,91 ms, TE3 = 9,61 ms, TE4 = 13,31 ms, TE5 = 17,01 ms, TE6 = 20,71 ms, TE7 = 24,41 ms, TE8 = 28,11 ms, angle de bascule =  $20^\circ$ , champ de vue = 256 mm, épaisseur de coupe = 1 mm, taille du voxel = 1x1x1 mm.
- Une séquence de diffusion 2D Echo-Planar Imaging (EP2D) permettant par la suite le calcul des indices de DTI : FA, DM, DA et DR. Paramètres : TR = 11,5s, TE = 80 ms, champ de vue = 192 mm, épaisseur de coupe = 2 mm, taille du voxel = 2x2x2 mm,  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ . Le gradient de diffusion a été appliqué dans 30 directions non colinéaires successives, après une première image sans pondération en diffusion ( $b_1 = 0 \text{ s/mm}^2$ ).
- Une séquence 2D d'écho de gradient (GRE) pour cartographier les distorsions du champ B0. Paramètres : TR = 500 ms, TE1 = 4,92 ms, TE2 = 7,38 ms, angle de bascule =  $60^\circ$ , champ de vue = 256 mm, épaisseur de coupe = 4 mm, taille du voxel = 4x4x4 mm.
- Une séquence 2D multi-coupes "XFL" [Amadon 2011] pour cartographier cette fois les distorsions du champ B1. Paramètres TR1 = 13361 ms, TR2 = 13361 ms, TE = 5 ms, angle de bascule =  $10^\circ$ , champ de vue = 260 mm, épaisseur de coupe = 2,5 mm, taille du voxel = 4,1x4,1x2,5 mm.

## **Génération des cartes quantitatives paramétriques et post-traitements :**

A partir des images sources, les cartes quantitatives des différents paramètres ont été estimées selon différentes méthodes décrites dans la section II.3.b de la partie Méthodologie.

Nous avons ensuite procédé à la normalisation de ces cartes. Une première étape a consisté à estimer les transformations successives nécessaires pour effectuer un recalage rigide des images sources vers les images anatomiques (T1 MP-RAGE) de chaque sujet, puis un recalage rigide + affine de ces images anatomiques vers un template spécifique de la cohorte dans l'espace MNI, à l'aide de la fonction "multivariate template construction" de l'outil ANTs. Dans une seconde étape, les transformations calculées ont ensuite été appliquées aux cartes quantitatives des différents paramètres afin de les recaler sur le template de groupe dans l'espace MNI.

Afin de préserver les valeurs quantitatives des paramètres dans chaque voxel, les images n'ont pas été modulées par les déterminants jacobiens au moment de la normalisation, mais ont fait ensuite l'objet d'un lissage spatial prenant en compte ces déformations, selon une procédure décrite par Draganski et al. [2011]. Ce procédé permet un lissage plus "adaptatif" en regard des variations de volumétries inter-individuelles. La largeur complète à mi-hauteur (FWHM) utilisée était de 8 mm.

## **Analyses statistiques :**

A titre préliminaire, une comparaison a été effectuée uniquement entre le groupe MCL et le groupe des sujets sains âgés, pour chacun des paramètres dont les données étaient déjà disponibles (en l'occurrence FA, DM, DR, DA, R2\*). Les différences intergroupes ont été évaluées au moyen de tests t bilatéraux dans le cadre d'un GLM, avec le logiciel SPM12. L'âge et le sexe ont été inclus dans la matrice de design en tant que covariables de non intérêt. Le seuil de significativité a été fixé à  $p < 0,001$  à l'échelle du voxel, sans correction pour comparaisons multiples.

## **RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES**

### **Caractéristiques démographiques de la cohorte :**

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes MCL et MA en termes d'âge et de score MMSE. Le sex ratio était en revanche différent, avec une plus grande proportion d'hommes dans le groupe MCL par opposition à une plus grande proportion de femmes dans le groupe MA.

Le groupe MCL présentait un score de fluctuations plus élevé que les deux autres groupes. Le groupe MA présentait un âge moyen significativement plus élevé que celui du groupe témoin. Enfin, le score MMSE des sujets sains âgés était sans surprise plus important que ceux des deux groupes pathologiques.

	T (n=20)	MCL (n=48)	MA (n=25)	Différences inter-groupes
Sexe (h/f)	7/13	29/19	9/16	$\chi^2=5,75$ , $p=0,0563$
Âge (années)	68,0 ± 6,5	71,0 ± 9,3	75,5 ± 7,6	MA vs T : $p=0,0085$ MA vs MCL : $p=0,11$ MCL vs T : 0,27
MMSE (score/30)	28.9± 1,1	24.9 ± 4.0	23,0 ± 4,7	MCL vs T : $p<0,0001$ MA vs T : $p<0,0001$ MCL vs MA : $p=0,36$
MCFS (score/4)	0.05 ± 0,2	1.9 ± 1.5	0,4 ± 0,7	MCL vs T : $p<0,0001$ MCL vs T : $p=0,0001$ MA vs T : $p=0,56$

**Tableau 1 - Caractéristiques démographiques et cognitives des participants à l'étude.**  
Abréviations : f : femme, h : homme, MA : maladie d'Alzheimer, MCL : maladie à corps de Lewy, MCFS : Mayo Clinic Fluctuation Scale, MMSE : Mini Mental State Examination, T : témoins (sujets sains âgés).

### Comparaisons intergroupes pour les différents paramètres :

#### 1) Paramètres de DTI :

##### Fraction d'anisotropie (FA) :

Chez les patients MCL comparés aux sujets sains âgés, des diminutions focales de la FA ont été observées au niveau du cortex moteur primaire gauche, du gyrus frontal supérieur gauche, d'un cluster pariéto-occipital bilatéral, ainsi que du cervelet du côté gauche. Ces différentes diminutions (voir figure 1) se trouvaient localisées en majeure partie dans la substance blanche, même si certains clusters présentaient des zones à l'interface entre substance blanche et substance grise. Ainsi, le cluster pariéto-occipital bilatéral pourrait correspondre au faisceau longitudinal inférieur pour la partie se situant dans la substance blanche, et au fond des sillons intrapariétal et intra-occipital en ce qui concerne la substance grise)

Une diminution de la FA est fréquemment observée dans le contexte des maladies neurodégénératives [Damoiseaux et al., 2009] et pourrait refléter une démyélinisation et/ou une détérioration des fibres axonales, consécutives à différents phénomènes pathologiques tels que l'inflammation [Chiang et al., 2017] ou la dégénérescence wallérienne [Thomalla et al., 2005; McAleese et al., 2017]. Les changements relevés

chez nos patients MCL et impliquant notamment les régions pariéto-occipitales et les régions frontales apparaissent cohérents par rapport aux résultats des études antérieures [Mak et al., 2014], qui soulignent des changements plutôt focaux dans la MCL (par opposition au pattern plus diffus d'atteinte de la substance blanche dans la MA) [Watson et al., 2012a], avec une prédominance dans les régions postérieures et une possible atteinte du faisceau longitudinal inférieur [Ota et al., 2009; Kantarci et al., 2010; Delli Pizzi et al., 2015a].

### MCL < T (p<0,001 non corrigé)

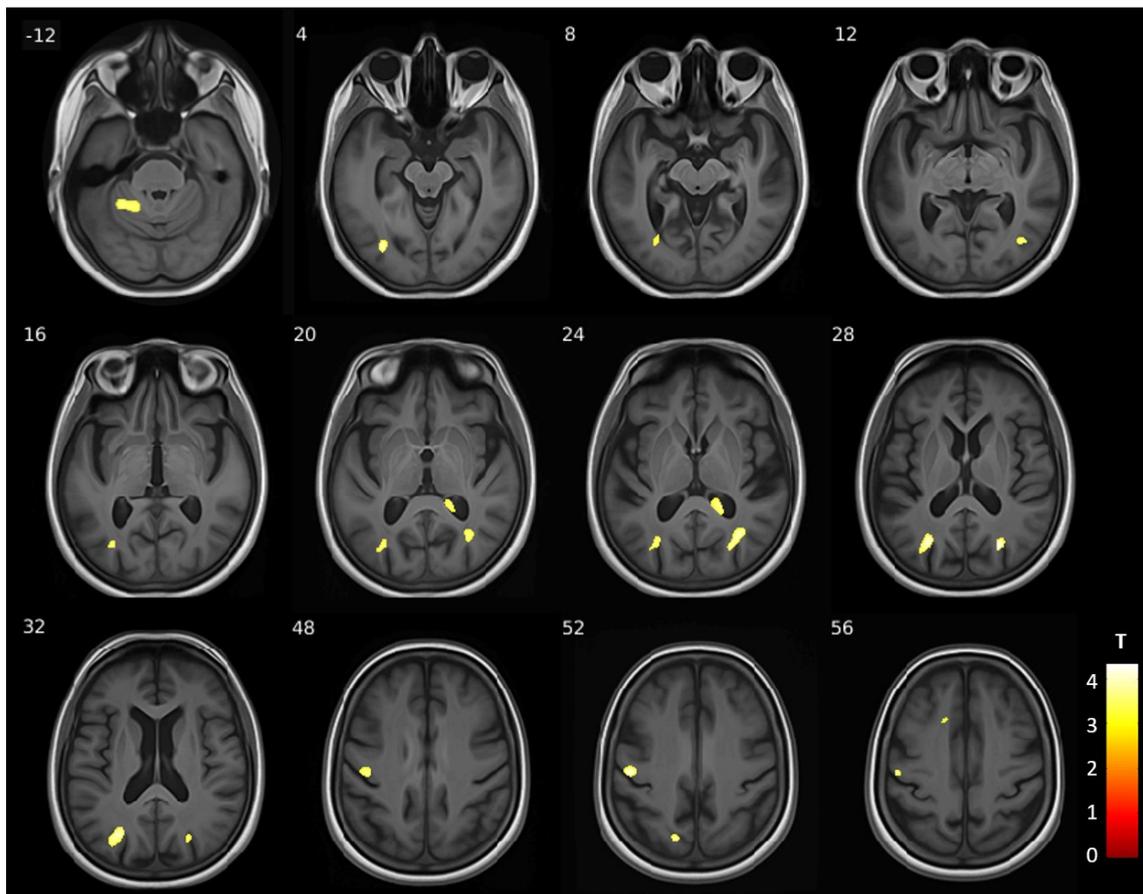


Figure 1 - Régions cérébrales présentant une diminution de la FA chez les patients MCL comparés aux sujets témoins (T).

#### Diffusivité moyenne (DM) :

Les patients MCL présentaient également des zones focales d'augmentation de la DM, localisées principalement dans la matière grise et dans les régions frontales (cortex dorsolatéral préfrontal droit/cingulaire antérieur droit, cortex frontaux inférieurs gauche et droit, cortex frontal supérieur gauche). Une augmentation de DM a également été notée au niveau du cervelet gauche (voir figure 2).

Le fait d'observer une augmentation de ce paramètre de DTI est là encore cohérent avec le contexte de processus neurodégénératifs [Kim et al., 2013; Kantarci et al., 2017b], y compris au niveau de la substance grise : si la plupart des études en DTI dans le cadre des maladies neurodégénératives se sont initialement focalisées sur la substance blanche, des augmentations de la MD dans la substance grise ont également été fréquemment décrites dans différentes pathologies telles que la sclérose en plaques [Senda et al., 2012] ou encore la MA (pour une revue, voir [Weston et al., 2015]). Par ailleurs, la MD évalue le degré de diffusion moyenne dans toutes les directions de l'espace et peut donc s'avérer plus sensible que la FA pour détecter des modifications au sein de la substance grise, où la diffusion est moins susceptible de suivre une direction préférentielle que dans la substance blanche [Le Bihan, 2003].

### MCL > T (p<0,001 non corrigé)

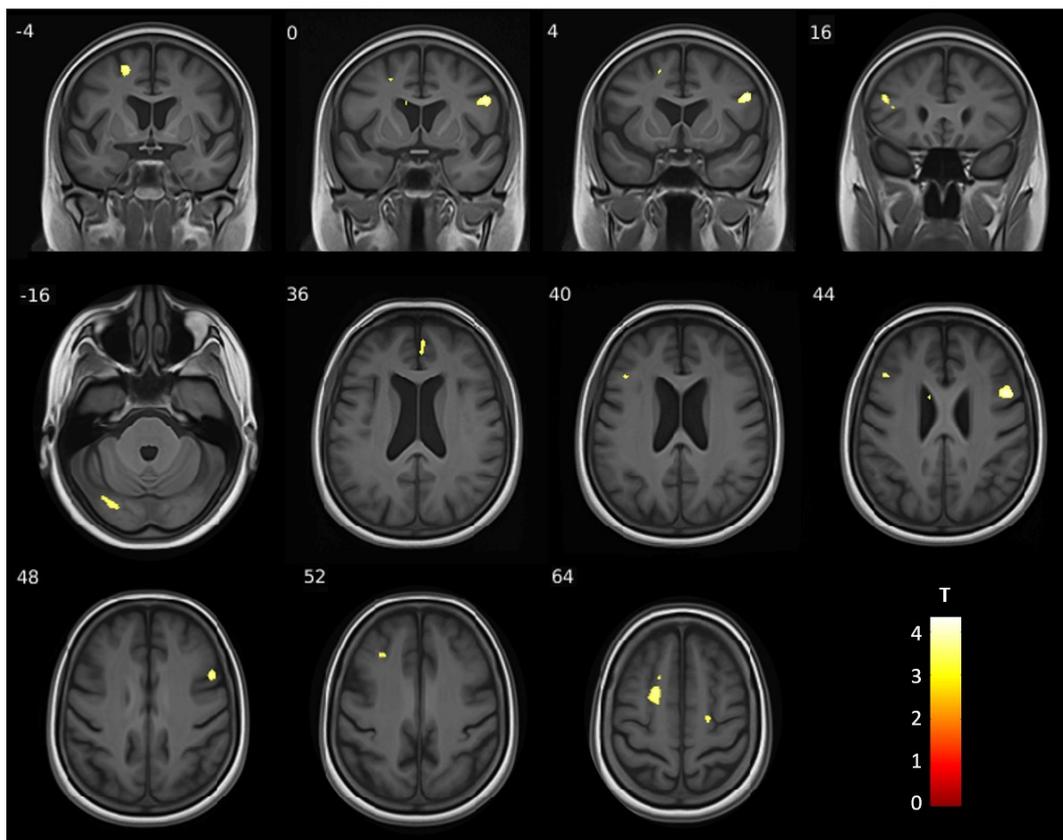


Figure 2 - Régions cérébrales présentant une augmentation de la DM chez les patients MCL comparés aux sujets témoins (T).

### Diffusivité radiale (DR) :

Des augmentations de DR ont été mises en évidence chez les patients MCL par rapport au groupe contrôle, principalement dans la substance grise, et à nouveau dans les régions frontales. Les clusters significatifs se situaient plus précisément au niveau du cervelet gauche, du cortex dorsolatéral/cingulaire antérieur droit, des cortex

frontaux inférieurs gauche et droit, ainsi que des cortex frontaux supérieurs gauche et droit (voir figure 3).

Dans la littérature, l'augmentation de DR est fréquemment interprétée comme un marqueur de démyélinisation des fibres axonales [Winklewski et al., 2018]. Un tel phénomène de démyélinisation a déjà été décrit dans la substance grise, notamment dans le cas de la sclérose en plaques, du fait de processus inflammatoires [Haider et al., 2014; Calabrese et al., 2015].

### MCL > T (p<0,001 non corrigé)

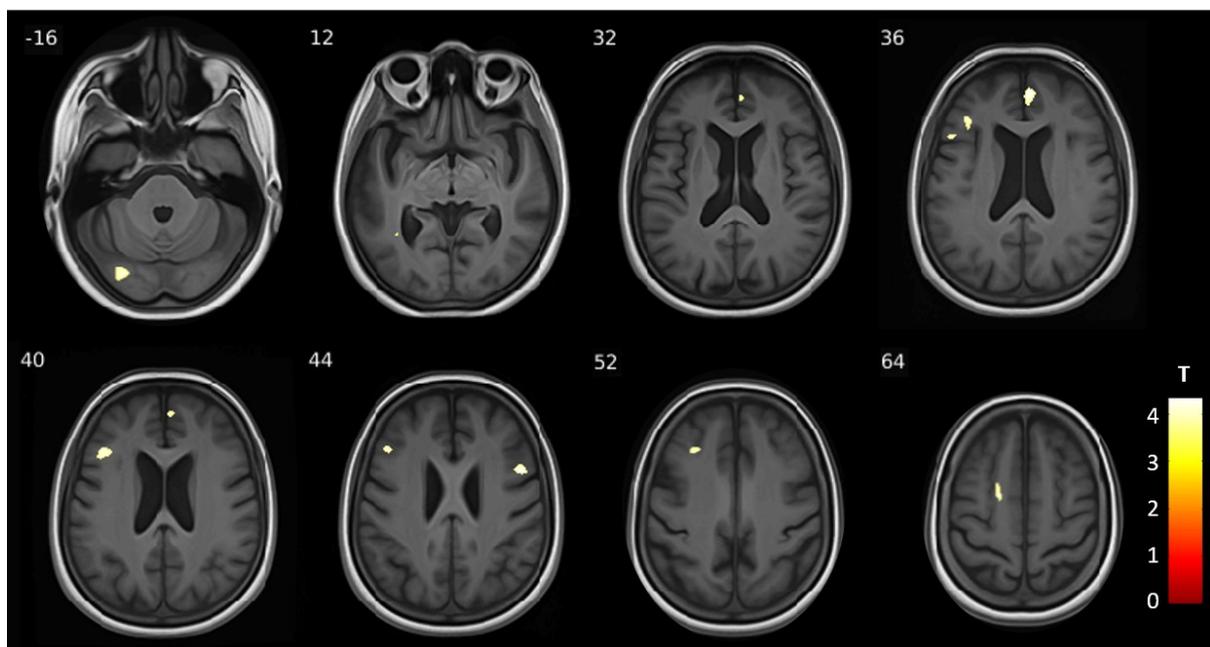


Figure 3 - Régions cérébrales présentant une augmentation de la DR chez les patients MCL comparés aux sujets témoins (T).

#### Diffusivité axiale (DA) :

La DA est également apparue augmentée au niveau de différents clusters focaux, dans des zones plutôt antérieures également, correspondant aux cortex frontaux inférieurs gauche et droit, au cortex dorsolatéral préfrontal/cingulaire antérieur droit, ainsi qu'au bulbe olfactif du côté droit (voir figure 4).

La diffusivité axiale, mesurant la diffusion des molécules d'eau dans la direction parallèle à celle des fibres axonales, est à ce titre considérée comme un marqueur de l'intégrité axonale [Tu et al., 2016; Winklewski et al., 2018]. Dans le cadre d'une maladie neurodégénérative, on pourrait donc s'attendre plutôt à une diminution de ce paramètre. Des augmentations de DA ont cependant déjà été rapportées dans le vieillissement sain [Kumar et al., 2013], la maladie de Huntington [Liu et al., 2016], mais aussi dans la MA [Genc et al., 2016; Lee et al., 2017]. Elles pourraient éventuellement refléter une augmentation de l'espace extra-axonal due à une

réduction du calibre des fibres axonales, et permettant une diffusion plus rapide des molécules d'eau parallèlement à ces fibres [Rosas et al., 2010].

### MCL > T ( $p < 0,001$ non corrigé)

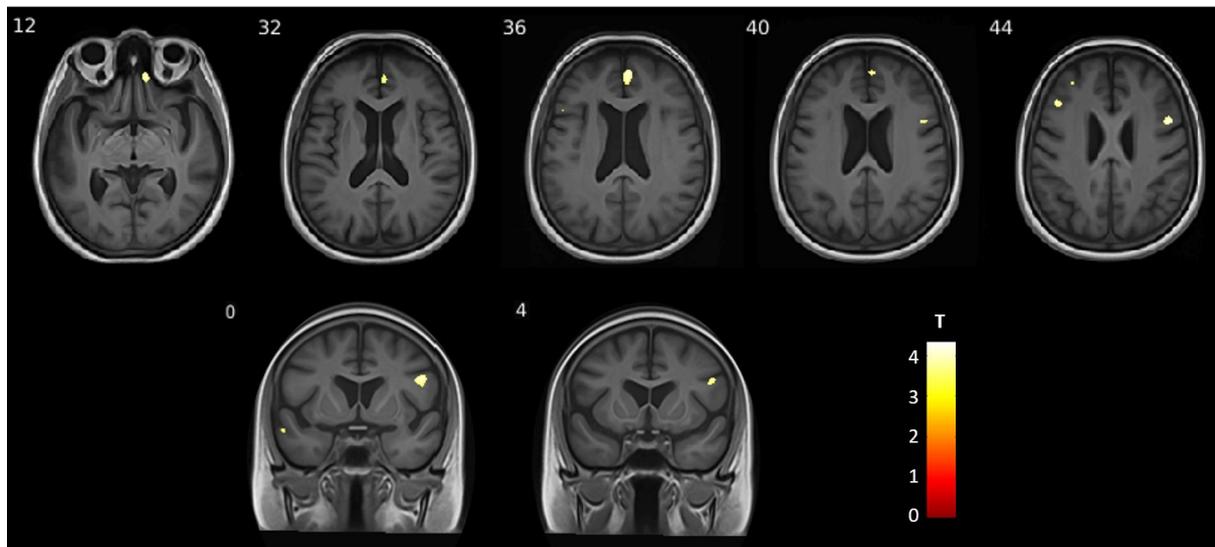


Figure 4 - Régions cérébrales présentant une augmentation de la DA chez les patients MCL comparés aux sujets témoins (T).

#### Zones de convergence des modifications des différents paramètres de DTI :

Une augmentation conjointe de la DR et de la DA au niveau du cortex frontal inférieur gauche, du cortex préfrontal dorsolatéral/cingulaire antérieur droit et du cervelet gauche. Le cortex frontal supérieur gauche présentait quant à lui une augmentation à la fois de la DM et de la DR. Enfin, un cluster dans le cortex frontal inférieur droit montrait une augmentation à la fois de la DM, de la DR et de la DA (voir figure 5).

On observe donc chez les patients MCL une co-localisation partielle des modifications de DM, DR et DA, alors que les changements de FA concernent des régions plus postérieures et ne recoupant pas le pattern d'altération des autres paramètres.

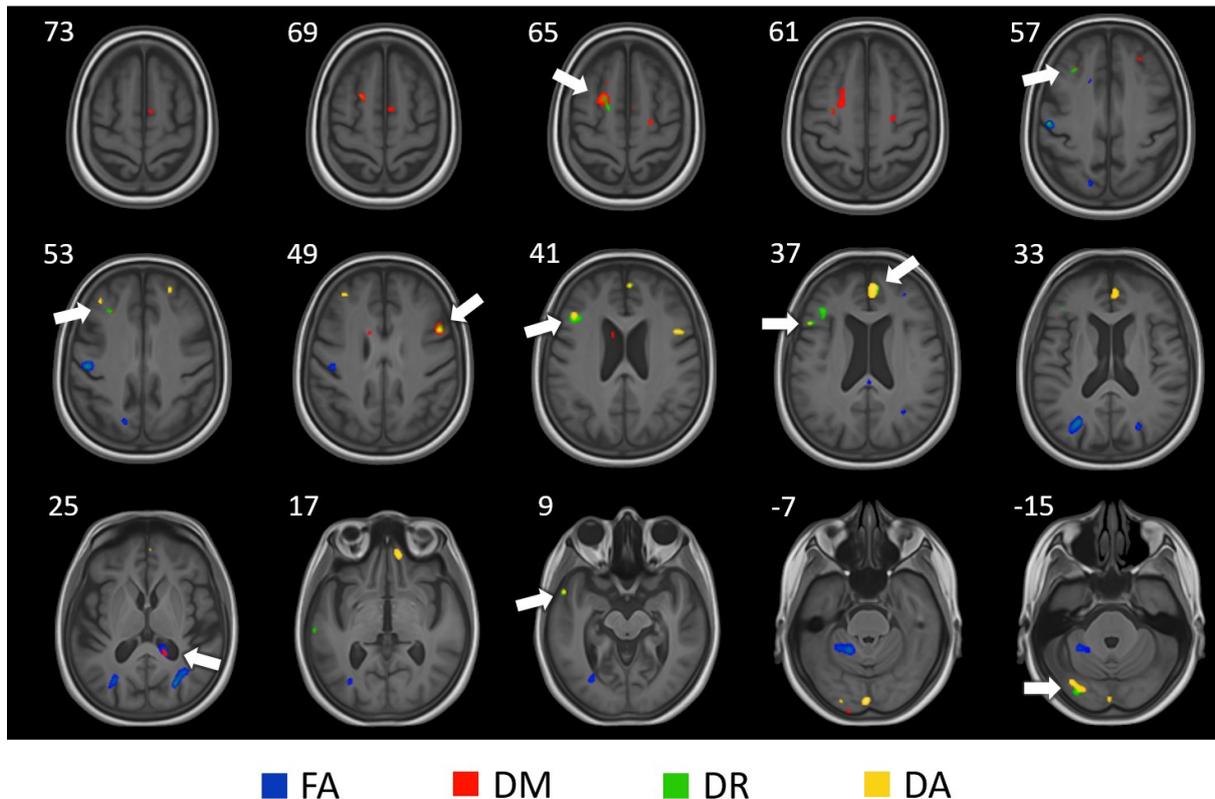


Figure 5 - Zones de chevauchement spatial des modifications des différents paramètres de DTI chez les patients MCL comparés aux sujets témoins (T).

#### Discussion préliminaire concernant les paramètres de DTI :

Globalement, nos résultats indiquent donc des modifications microstructurelles plutôt focales chez les patients MCL, et affectant des régions cérébrales qui concordent assez bien avec la symptomatologie de la maladie (troubles attentionnels et apathie, syndrome parkinsonien, hallucinations visuelles...). Le caractère focal du pattern de modifications en DTI est par ailleurs cohérent avec la répartition des lésions pathologiques décrite dans les études post mortem, faisant davantage état de “spots” lésionnels dans la MCL [Uchihara, 2017], alors que dans le cas de la MA, la pathologie est plus diffuse.

De façon intéressante, hormis pour la FA, les changements de DTI s'avèrent principalement localisés dans la substance grise. Nos résultats confirment des observations antérieures réalisées par notre équipe à l'aide d'une technique spécifique de DTI basée sur un GLM multivarié et prenant en compte simultanément toutes les informations du tenseur de diffusion [Bouchon et al., 2016]. Ces analyses, qui ont fait l'objet de présentations orales [Bouchon et al., 2015; Blanc et al., 2016b], ont mis en évidence des altérations précoces de la diffusion uniquement dans la substance grise, au niveau des cortex insulaire et cingulaire antérieur, ainsi que des régions occipitales chez des patients MCL prodromaux.

Dans une étude récente, Harper et al. [Harper et al., 2017] ont montré qu'il n'existait pas d'atrophie macroscopique de la substance blanche chez une cohorte de patients MCL au stade de démence modérée (MMSE moyen = 20). Il est donc possible que les altérations microstructurelles mesurables en DTI surviennent plus tardivement dans la substance blanche que dans la substance grise chez ce sujets. Le fait que notre cohorte se situe à des stades précoces de l'évolution de la maladie (prodromal et démence légère) pourrait le cas échéant expliquer la prédominance des modifications au sein de la substance grise. En outre, cette localisation spécifique semble cohérente avec l'idée actuelle selon laquelle la MCL serait une maladie principalement synaptique [Colom-Cadena et al., 2017]. Hypothétiquement, les changements de diffusion observés pourraient donc refléter la synaptopathie dans le cas de la substance grise, alors que d'autres mécanismes tels que l'inflammation seraient plus susceptibles d'expliquer les variations de FA dans la substance blanche.

## 2) Autres paramètres :

### R2\* :

Chez les patients MCL comparés aux sujets sains âgés, des diminutions de R2\* ont été mises en évidence dans la substance grise, au niveau du tronc cérébral, du cortex frontal supérieur gauche et du gyrus temporal supérieur gauche (voir figure 6).

### MCL < T ( $p < 0,001$ non corrigé)

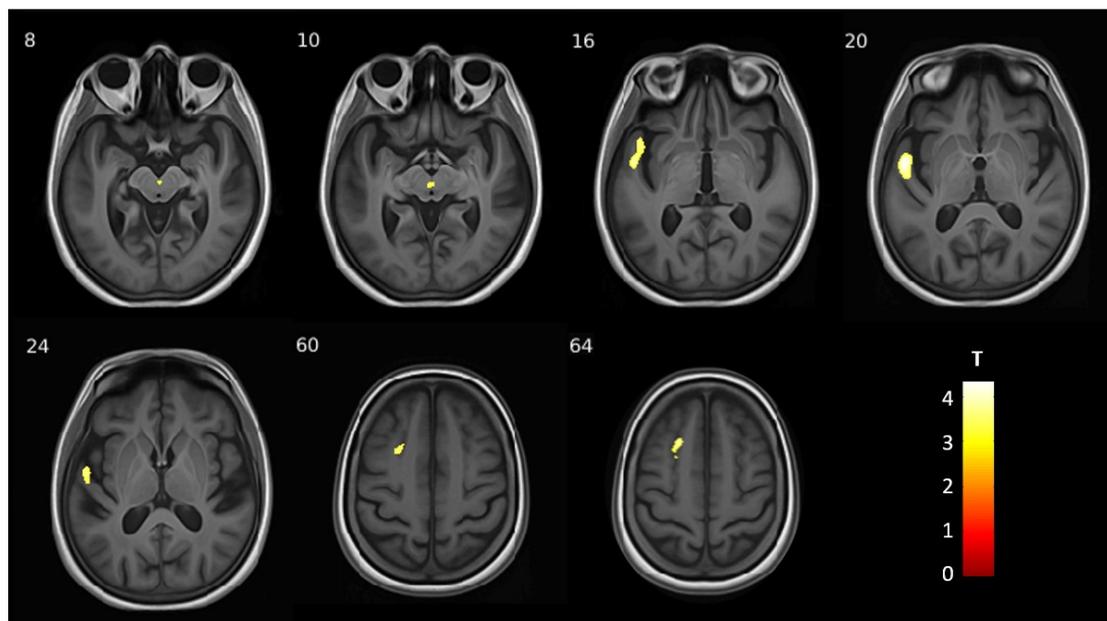


Figure 6 - Régions cérébrales présentant une diminution du R2\* chez les patients MCL comparés aux sujets témoins (T).

## Discussion préliminaire concernant le R2\* :

Le taux de relaxation R2\*, qui correspond à l'inverse du T2\* (soit  $1/T2^*$ ), reflète la décroissance de l'aimantation transverse, qui est causée par la relaxation spin-spin couplée aux inhomogénéités locales du champ magnétique [Eustache, 2015]. C'est donc un paramètre très sensible aux dépôts de fer dans les tissus, puisque ces derniers constituent justement une source d'inhomogénéités du champ magnétique [Uddin et al., 2016]. La dérégulation du métabolisme du fer et son accumulation au niveau cérébral favorisent la production de dérivés réactifs de l'oxygène et donc l'augmentation du stress oxydatif, qui contribue à la perte neuronale dans différentes pathologies neurodégénératives [Moos & Morgan, 2004; Zecca et al., 2004]. De tels processus pathologiques liés au fer ont notamment pu être identifiés dans la MA [Peters et al., 2015; Wang et al., 2019], la MP [Belaidi & Bush, 2016; Jiang et al., 2017], la maladie de Huntington [Muller & Leavitt, 2014] ou encore la sclérose en plaques [Stankiewicz et al., 2014]. Dans la MP, plusieurs études en IRM quantitative ont rapporté une augmentation du R2\*, traduisant une accumulation de fer, au niveau de la substance noire [Barbosa et al., 2015; He et al., 2015; Du et al., 2016; Langkammer et al., 2016] et du putamen [Xuan et al., 2017]. Ce paramètre n'a en revanche pas encore été étudié chez les patients MCL.

Chez notre cohorte MCL, nous avons observé uniquement des diminutions du R2\*, qui contrastent avec les augmentations classiquement décrites dans les maladies neurodégénératives sus-citées. Dans une étude post mortem, Yu et al. [2013] ont cependant mis en évidence une diminution de la quantité de fer au niveau du cortex temporal chez des patients MP, et ont suggéré que les perturbations de l'homéostasie du fer pourraient découler de mécanismes différents selon les régions cérébrales (et en particulier entre la substance noire et le cortex temporal).

Nos résultats en R2\* étoiles pourraient donc éventuellement traduire une diminution du taux de fer dans les clusters apparaissant significatifs chez les patients MCL comparés aux sujets sains âgés. Le R2\* peut toutefois être influencé par d'autres facteurs tissulaires tels que la densité de myéline ou encore le contenu en eau extracellulaire, lié à une perte d'intégrité neuronale [Gelman et al., 1999; Brass et al., 2006; Bagnato et al., 2018] : or aucune modification des paramètres de DTI n'est observable dans le tronc cérébral et le cortex temporal supérieur gauche dans nos analyses, ce qui suggère que la diminution de R2\* dans ces deux régions pourrait plutôt refléter le taux de fer. Dans le cortex frontal supérieur en revanche, on retrouve également une augmentation de la DM et de la DR. Le contenu en eau extracellulaire et la densité de myéline pourraient donc aussi participer à la modification du R2\*.

Concernant les deux clusters observés au niveau du tronc cérébral, on notera qu'ils sont susceptibles de correspondre en termes de localisation spatiale : 1) À la substance grise péri-aqueducale, qui comprend des neurones intervenant dans la régulation du sommeil paradoxal et dont la perturbation peut entraîner des TCSP [Jennum et al., 2016], un symptôme central de la MCL ; 2) A d'autres structures de la

formation réticulée ascendante également impliquées dans les mécanismes d'éveil [Moruzzi & Magoun, 1949] (ex : noyaux du raphé et/ou substance blanche adjacente). Dans la MCL, la substance grise périaqueducule présente une perte neuronale [Benarroch et al., 2009], ainsi que des corps de Lewy et neurites de Lewy [Seidel et al., 2015]. Par ailleurs, différentes régions appartenant à la formation réticulée ascendante (dont les noyaux du raphé) présentent une vulnérabilité particulière à la synucléinopathie [Braak et al., 2003; Dickson et al., 2009].

#### PERSPECTIVES :

Ces premiers résultats seront complétés par des analyses des paramètres R1, R2 et MPF, et les comparaisons intergroupes pour chaque paramètre incluront également les patients MA. Le nombre de participants inclus dans nos trois groupes expérimentaux étant pour l'instant assez limité, nous souhaiterions également augmenter les effectifs (les passations avec l'examen IRM incluant ces séquences sont toujours en cours au sein de la cohorte AlphaLewyMA). Enfin, il serait intéressant d'évaluer les associations éventuelles entre ces mesures d'IRM quantitative et la sévérité de différents symptômes cliniques des patients MCL tels que les fluctuations, les hallucinations visuelles ou encore le déclin cognitif global (score MMSE).

# QUATRIEME PARTIE :

## DISCUSSION

---

<b>I. Perturbations fonctionnelles des réseaux de connectivité intrinsèque à l'état de repos dans la MCL.....</b>	<b>164</b>
1. Perturbations de la connectivité intra-réseaux .....	164
2. Perturbations de la connectivité inter-réseaux .....	172
3. Synthèse concernant la connectivité fonctionnelle .....	173
<b>II. Modifications macrostructurelles dans la MCL .....</b>	<b>176</b>
<b>III. Liens possibles entre les perturbations structurelles et fonctionnelles</b>	<b>180</b>
<b>IV. Corrélats cérébraux des fluctuations dans la MCL .....</b>	<b>181</b>
<b>V. Limites de ce travail de thèse.....</b>	<b>185</b>

## QUATRIÈME PARTIE : DISCUSSION

---

Nous avons présenté dans cette thèse plusieurs contributions expérimentales visant à enrichir les connaissances sur les bases cérébrales de la MCL aux stades précoces à l'aide de l'IRM multimodale. Les études réalisées avaient plus précisément pour but d'évaluer les modifications fonctionnelles, structurelles et microstructurelles caractérisant les patients MCL, en comparaison avec des sujets sains âgés et des patients MA. Un autre objectif était d'examiner le lien entre ces différents types de changements cérébraux et certains symptômes cliniques centraux de la MCL tels que les fluctuations.

Dans cette quatrième partie, les principaux résultats des trois études présentées seront discutés selon une perspective plus globale, en examinant leur apport quant à la connaissance des mécanismes cérébraux de la MCL, mais aussi leurs limites ainsi que les différentes questions soulevées par ce travail.

### **I. Perturbations fonctionnelles des réseaux de connectivité intrinsèque à l'état de repos dans la MCL**

Dans le cadre des analyses fonctionnelles des études 1 et 2 chez les patients MCL et MA et les sujets sains âgés, nous nous sommes intéressés à plusieurs grands réseaux de connectivité intrinsèque [Buckner & Vincent, 2007; Raichle, 2011] : le réseau par défaut (DMN), le réseau fronto-pariétal (FPN), le réseau de saillance (SN) et le réseau attentionnel dorsal (DAN). Ces réseaux fonctionnels jouent un rôle important dans le traitement de l'information issue des stimuli externes et internes, et leurs interactions modulent les performances cognitives et attentionnelles. Ils consistent en de larges ensembles de connexions à l'échelle du cerveau entier et comprennent des régions hubs qui les rendent particulièrement vulnérables à la pathologie. Nos résultats indiquent des perturbations de connectivité fonctionnelle à l'état de repos, affectant à la fois la connectivité interne (intra-réseau) et externe (inter-réseaux) de ces 4 réseaux chez les patients MCL et MA, que nous détaillerons et discuterons dans cette section.

#### **1. Perturbations de la connectivité intra-réseau**

##### **a. Réseau par défaut (DMN)**

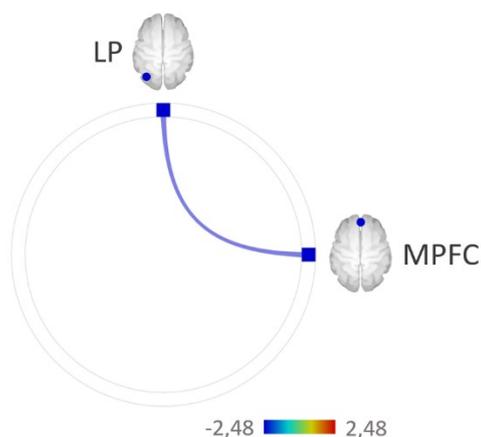
Concernant le DMN tout d'abord, l'étude 1 a montré une tendance à la diminution de connectivité fonctionnelle entre les parties antérieure (cortex préfrontal

médian) et postérieure (cortex cingulaire postérieur) du DMN, chez les patients MCL comparés aux sujets témoins. Une tendance similaire était présente chez les patients MA comparés aux témoins, avec une valeur légèrement plus faible. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les groupes MCL et MA concernant cette connexion. En parallèle, l'activité du DMN postérieur est apparue plus faiblement corrélée au décours temporel des périodes de repos du paradigme chez les patients MCL que chez les sujets témoins.

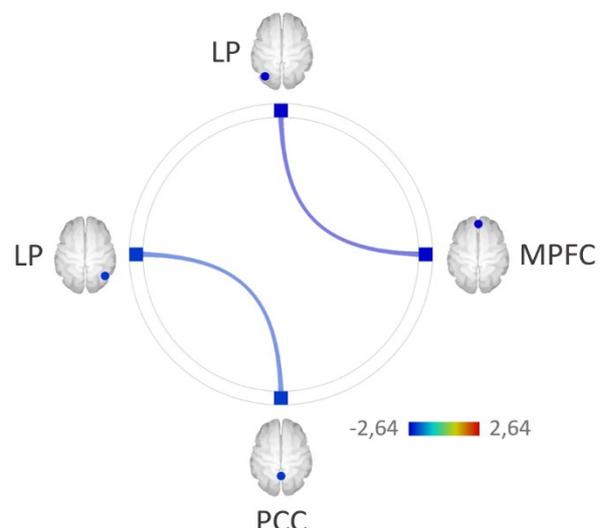
Dans l'étude 2, les analyses inter-groupes n'ont pas révélé de diminution de connectivité fonctionnelle à l'intérieur du DMN chez les MCL par rapport aux sujets âgés sains au seuil de significativité que nous avons fixé ( $p_{FWE} < 0.05$ ). Les changements observés concernaient uniquement la connectivité externe, c'est-à-dire entre le DMN et les autres réseaux. Cependant, avec un seuil plus permissif ( $p < 0.05$  non corrigé), une diminution de connectivité est également apparente entre deux sous-régions du DMN, le cortex préfrontal médian et le cortex pariétal latéral gauche (voir figure 29).

Chez le groupe MA comparé aux témoins, la connectivité fonctionnelle était diminuée entre le cortex préfrontal médian et le cortex pariétal latéral gauche au seuil de significativité de  $p < 0.01$  non corrigé. Une diminution est également apparente entre le cortex pariétal latéral (LP) gauche et le cortex cingulaire postérieur (PCC) à un seuil plus permissif de  $p < 0.05$  non corrigé (figure 29). Par ailleurs, la comparaison entre les deux groupes pathologiques a mis en évidence une connectivité plus faible entre le PCC et le LP droit chez les patients MA comparés aux patients MCL.

**MCL vs. Témoins** ( $p < 0,05$  non corrigé)

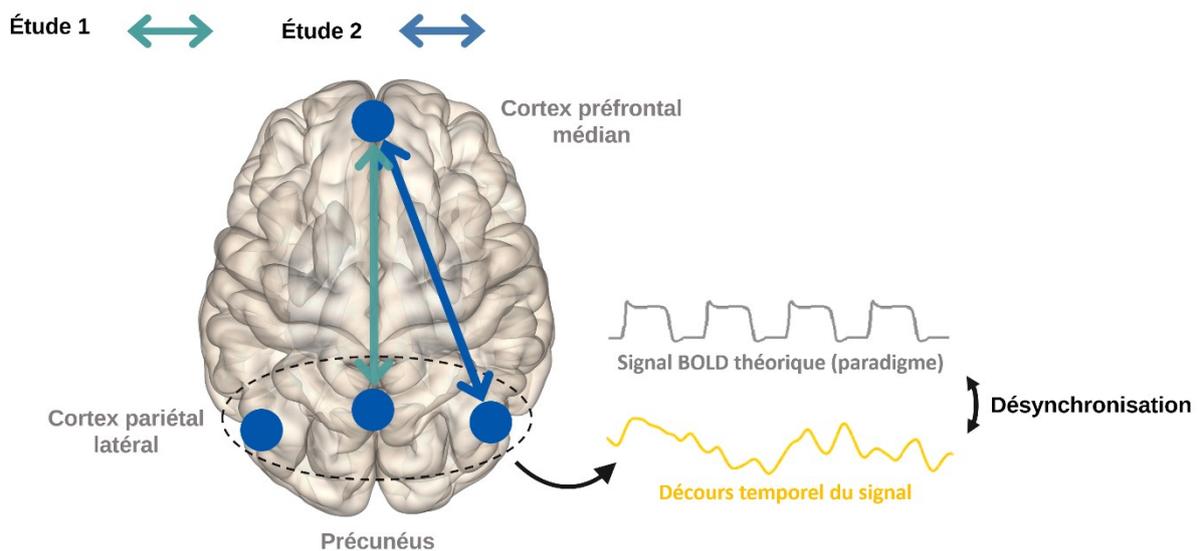


**MA vs. Témoins** ( $p < 0,05$  non corrigé)



**Figure 29 - Diminutions de connectivité fonctionnelle à l'intérieur du DMN chez les patients MCL et MA comparés aux sujets sains âgés.** Abréviations : LP : cortex pariétal latéral, MPFC : cortex préfrontal médian.

Comme nous l'avons évoqué en section II.2.b, la littérature concernant le DMN dans la MCL propose des résultats assez hétérogènes, aussi bien pour la comparaison avec le vieillissement sain que pour la comparaison avec la MA. Certaines études suggèrent une préservation de ce réseau, d'autres une atteinte mais avec un manque de consensus quant à la nature des changements (diminutions ou augmentations de connectivité). Globalement et bien que les régions d'intérêt utilisées dans les deux études présentent de légères différences (car elles sont issues d'ICA sur des cohortes distinctes), nos résultats concordent en faveur de perturbations fonctionnelles au sein du DMN dans la MCL. Ces dernières consistent principalement en des diminutions de connectivité entre les régions antérieures et postérieures du réseau, accompagnées d'une perturbation temporelle de l'activité des régions postérieures (figure 30). Ces résultats sont cohérents avec plusieurs études précédentes sur la MCL, comme celle de Lowther et al. [2014] ayant reporté des diminutions de connectivité fonctionnelle entre le gyrus cingulaire antérieur et certaines régions postérieures telles que le précunéus et le cortex pariétal inférieur. Des diminutions de connectivité antéro-postérieures ont également été mises en évidence par Franciotti et al. [2013]. De telles observations concordent par ailleurs avec l'hypométabolisme et l'hypoperfusion observées en TEP et TEMP dans les régions postérieures (dont les cortex pariétaux) chez les patients MCL [Kantarci et al., 2012b; McKeith et al., 2017; Nedelska et al., 2018].



**Figure 30 - Schéma récapitulatif des diminutions de connectivité fonctionnelle et modifications d'activité observées chez les patients MCL à l'intérieur du réseau par défaut (DMN) dans les études 1 et 2.**

Pour les patients MA, nos résultats sont cohérents avec ceux de la littérature qui rapportent majoritairement des réductions de connectivité dans la partie postérieure du DMN, d'apparition précoce et s'intensifiant avec la progression de la maladie

[Greicius et al., 2004; Qi et al., 2010; Zhang et al., 2010; Jones et al., 2011]. Une étude récente de Dillen et al. [2017] montre notamment une diminution de connectivité entre le cortex préfrontal et le PCC chez des patients MA prodromaux, ce qui est très similaire à nos résultats. D'un point de vue longitudinal, une étude de Damoiseaux et al. [2012] a montré qu'aux stades précoces, la connectivité fonctionnelle chez les patients MA était diminuée dans le DMN postérieur et augmentée dans le DMN antérieur, puis qu'avec la progression de la maladie cette augmentation disparaissait au profit d'une diminution. Cette atteinte hétérogène des différents sous-systèmes du DMN a par la suite été confirmée et précisée par plusieurs travaux [Jones et al., 2011, 2016]. Dans les études de cette thèse, les perturbations de connectivité fonctionnelle à l'intérieur du DMN chez les patients MCL et les patients MA présentent de nombreuses similitudes. Du fait de cette similarité et même si nous n'avons pas relevé d'augmentations de connectivité dans les régions antérieures de ce réseau pour les deux groupes, il serait intéressant d'analyser les changements de connectivité fonctionnelle du DMN de manière longitudinale chez les patients MCL, pour déterminer s'ils suivent une évolution semblable ou non à celle décrite dans la MA par Damoiseaux et al. [2012]. Il serait également pertinent d'inclure plus de régions constitutives de ce réseau, pour une analyse plus détaillée.

Dans l'ensemble, les résultats de nos deux études suggèrent un pattern d'atteinte de la connectivité fonctionnelle interne du DMN assez semblable entre la MCL et la MA, marqué par des dysconnexions entre les régions antérieures et postérieures du réseau en comparaison avec le vieillissement sain. D'autre part, les deux groupes se distinguent principalement par des diminutions de connectivité moins sévères dans les régions postérieures du DMN chez les patients MCL que chez les patients MA.

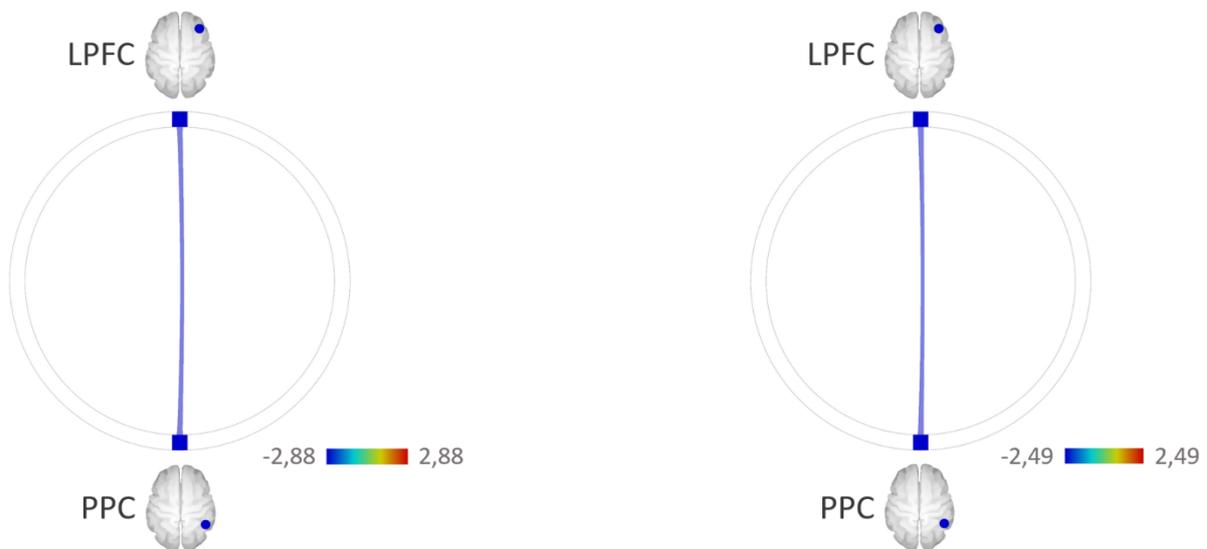
## b. Réseau fronto-pariétal (FPN)

Un second réseau fonctionnel ayant été inclus dans les deux premières études est le FPN. Dans l'étude 1, nous avons mis en évidence une diminution de connectivité fonctionnelle entre les sous-sections gauche (LFPN) et droite (RFPN) de ce réseau, chez les patients MCL comparés aux sujets sains âgés. Plus précisément, la diminution était observée entre le gyrus temporal moyen gauche et le gyrus temporal moyen droit ainsi que le cortex pariétal inférieur droit. Le groupe MA n'a quant à lui pas montré de modifications de connectivité à l'intérieur de ce réseau, comparativement aux sujets témoins et aux patients MCL.

Dans l'étude 2, les analyses ont révélé une diminution de connectivité fonctionnelle entre les cortex préfrontal latéral et pariétal postérieur uniquement du côté droit, chez les patients MCL comparés aux sujets sains âgés. Aucune perturbation supplémentaire n'était apparente avec un seuil plus permissif ( $p < 0,05$  non corrigé). Le groupe MA ne présentait pas différence significative de connectivité à l'intérieur de ce réseau par rapport aux sujets témoins au seuil de significativité de  $p < 0,01$  non corrigé. Comme le montre la figure 31, il apparaît en revanche une diminution semblable à celle du groupe MCL (entre les cortex préfrontal latéral et pariétal postérieurs droits) lorsqu'on applique un seuil de significativité plus permissif ( $p < 0,05$  non corrigé). Pour finir, la seconde étude n'a mis en évidence aucune différence significative dans la comparaison directe entre les groupes MCL et MA.

**MCL vs. Témoins** ( $p_{FDR} < 0,05$ )

**MA vs. Témoins** ( $p < 0,05$  non corrigé)



**Figure 31 - Changements de connectivité fonctionnelle à l'intérieur du FPN chez les patients MCL et MA comparés aux sujets sains âgés.** Abréviations : LPFC : cortex préfrontal latéral, PPC : cortex pariétal postérieur. Aucune différence n'était observable chez les patients MA par rapport aux témoins âgés au seuil de  $p_{FDR} < 0,05$ , et aucune différence supplémentaire n'est apparue chez les patients MCL par rapport aux témoins âgés au seuil de  $p < 0,05$  non corrigé.

Suite à ces résultats, un premier constat est que comparativement au vieillissement sain, les perturbations de la connectivité fonctionnelle interne du FPN semblent plus caractéristiques de la MCL que de la MA. La comparaison directe entre deux groupes ne fournissant cependant pas de résultat significatif, il est probable que le pattern d'atteinte au sein de ce réseau soit globalement assez similaire entre les deux maladies, avec une sévérité de diminution très légèrement plus marquée dans le cas de la MCL.

Chez les patients MCL (voir figure 32), on observe par ailleurs une certaine latéralisation des diminutions de connectivité, qui diffère entre les deux études. Il est

possible que ces différences découlent elles-mêmes de la latéralisation fonctionnelle théorique du FPN, ainsi que du contexte expérimental. En effet dans les études d'IRMf au repos, le FPN est fréquemment identifié par ICA sous la forme de deux sous-réseaux gauche et droit. Bien que le réseau dans sa globalité soit impliqué dans des mécanismes d'attention et de contrôle exécutif [Dosenbach et al., 2008], il semblerait que ces deux composantes présentent des spécialisations fonctionnelles distinctes : Smith et al. [2009] ont notamment montré que le FPN gauche était particulièrement sollicité lors de tâches cognitives liées au langage. Par ailleurs, du point de vue des processus cognitifs, certains auteurs ont émis l'hypothèse que le FPN droit pourrait être impliqué préférentiellement dans des mécanismes de contrôle, tandis que le FPN gauche interviendrait plutôt dans des mécanismes de production d'informations [Cabeza et al., 2003]. Le fait que notre première étude utilise un paradigme visuo-perceptif basé sur la lecture de lettres pourrait donc potentiellement expliquer à la fois le fait que les composantes d'ICA ayant servi à définir les FPN gauche et droit dans cette étude incluent des régions temporales, et également le fait que les perturbations de connectivité fonctionnelles mises en évidence chez les patients MCL concernent plutôt des connexions temporo-pariétales, avec une latéralisation gauche-droite. Même si ces résultats sont issus de la condition de repos de notre protocole, il est possible que la nature langagière du paradigme ait une influence sur l'état de repos.

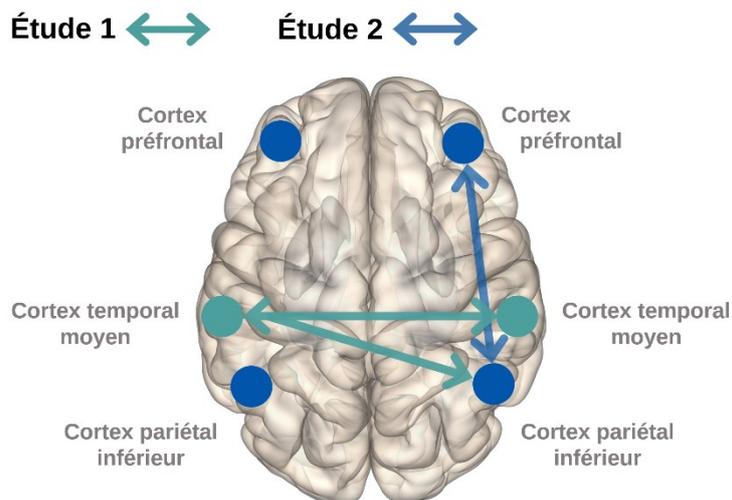


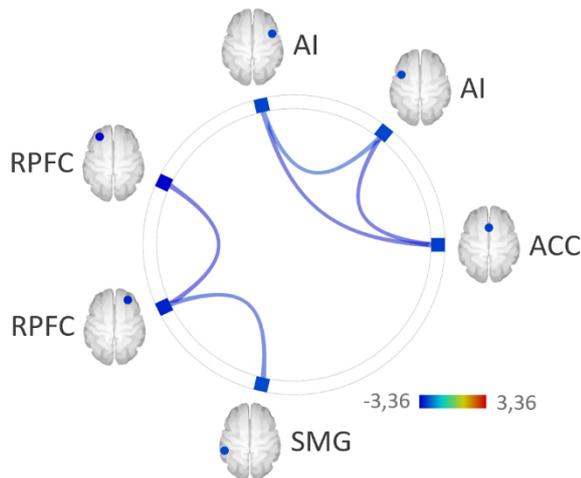
Figure 32 - Schéma récapitulatif des diminutions de connectivité fonctionnelle observées chez les patients MCL à l'intérieur du réseau fronto-pariétal (FPN) dans les études 1 et 2.

### c. Réseau de saillance (SN)

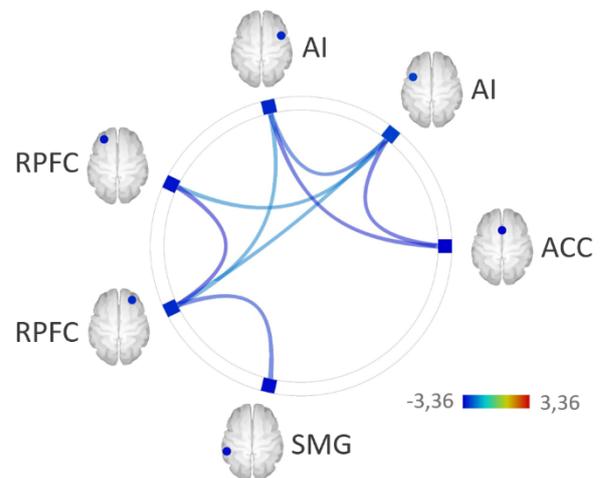
Le SN a été investigué uniquement dans la seconde étude. Les comparaisons intergroupes ont tout d'abord révélé une diminution de la connectivité fonctionnelle interne de ce réseau à la fois chez le groupe MCL et chez le groupe MA comparés au groupe témoin.

Chez les patients MCL, nous avons observé d'importantes diminutions de connectivité ( $p_{FDR} < 0,05$ ) entre le cortex cingulaire antérieur (ACC) et les deux insulas antérieures, ainsi qu'entre les cortex préfrontaux gauche et droit, et enfin entre les régions frontales et pariétales du côté gauche. A un seuil plus permissif de  $p < 0,05$  non corrigé (figure 33) apparaissent également des réductions de connectivité entre les deux insulas antérieures et entre ces dernières et les cortex préfrontaux.

**MCL vs. Témoins ( $p_{FDR} < 0,05$ )**



**MCL vs. Témoins ( $p < 0,05$  non corrigé)**



**Figure 33 - Changements de connectivité fonctionnelle à l'intérieur du SN chez les patients MCL comparés aux sujets sains âgés.** Abréviations : ACC : cortex cingulaire antérieur, AI : insula antérieure, RPFC : cortex préfrontal rostral, SMG : gyrus supramarginal (lobe pariétal inférieur).

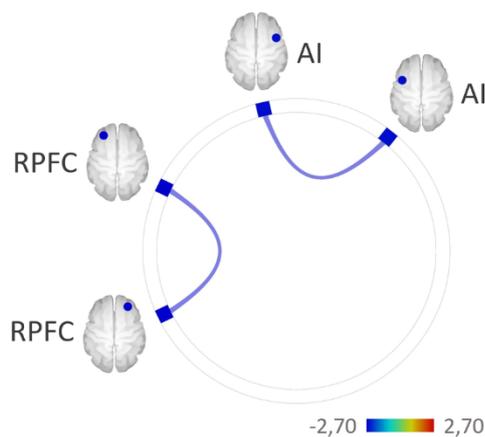
Les perturbations concernent donc en premier lieu les régions antérieures du SN, et moins les régions pariétales. Il est intéressant de noter que les connexions fonctionnelles les plus sévèrement touchées sont celles reliant l'ACC, les insulas antérieures et les cortex préfrontaux, seules régions du cerveau comportant des neurones de Von Economo (VEN). Du fait de leur morphologie particulière, caractérisée par une taille importante et un dendrite unique, il a été supposé que ces neurones de projection interviendraient principalement dans la transmission rapide d'informations simples vers d'autres régions corticales (tandis que les neurones pyramidaux avoisinants assureraient la transmission moins rapide d'informations plus complexes) [Allman et al., 2005, 2011]. Les VE joueraient ainsi un rôle important dans l'évaluation rapide de situations comportementales complexes.

Une perte sélective de ces neurones a été mise en évidence par des études stéréologiques chez les patients atteints de la variante comportementale de la dégénérescence fronto-temporale [Seeley et al., 2006; Seeley, 2008]. Deux mécanismes différents ont été identifiés en lien avec cette destruction neuronale : un premier lié à des isoformes anormales de la protéine tau, et un second lié à l'expression pathologique de la protéine TDP-43 dans le cytoplasme des VE. Les mêmes auteurs n'ont à l'inverse pas observé de diminution du nombre de VE chez les

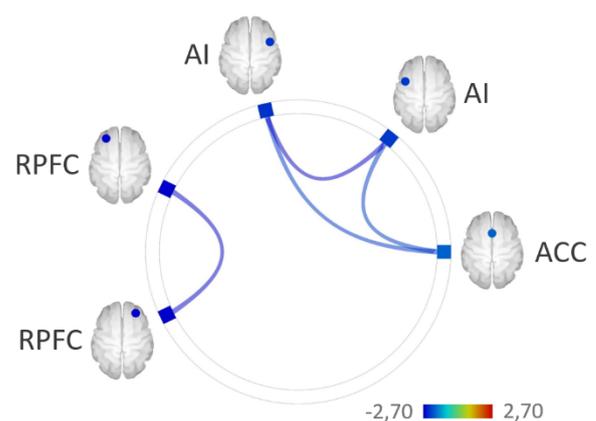
patients avec MA [Seeley et al., 2006, 2007]. A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à cette population de neurones dans le cadre de la MCL. Un travail de mémoire de master de neurosciences réalisé dans l'équipe de Ian McKeith à Newcastle [Oliver-Evans, 2017] fournit cependant des éléments de réponse : les analyses neuropathologiques montrent une diminution significative de la densité de VEN dans la couche 5 du cortex insulaire antérieur chez les patients MCL comparés aux sujets sains âgés et aux patients MA, MP et avec démence parkinsonienne. La densité de de VEN apparaît par ailleurs négativement corrélée à la sévérité de la pathologie tau. Notre équipe a également rapporté une atrophie de l'ACC du côté droit et des insulas bilatérales chez les patients MCL prodromaux [Blanc et al., 2016], qui pourrait possiblement être liée à cette perte neuronale.

Chez le groupe MA comparé aux sujets sains âgés, les différences de connectivité fonctionnelle au sein du SN mises en évidence dans notre étude 2 étaient moins significatives d'un point de vue statistique que celles distinguant la MCL du même groupe témoin. A un seuil de  $p < 0,01$  non corrigé, les patients MA présentaient une diminution de connectivité uniquement entre les deux insulas antérieures et entre les cortex préfrontaux gauche et droit. Cependant, l'application d'un seuil de significativité plus permissif ( $p < 0,05$  non corrigé) révèle une diminution supplémentaire entre l'ACC et les deux insulas antérieures, qui rend le pattern d'atteinte très proche de celui de la MCL (voir figure 34).

**MA vs. Témoins** ( $p < 0,01$  non corrigé)



**MA vs. Témoins** ( $p < 0,05$  non corrigé)



**Figure 34 - Changements de connectivité fonctionnelle à l'intérieur du SN chez les patients MA comparés aux sujets sains âgés.** Abréviations : ACC : cortex cingulaire antérieur, AI : insula antérieure, RPFC : cortex préfrontal rostral. Aucune différence n'était observable au seuil de  $p_{FDR} < 0,05$ .

Enfin, la comparaison directe entre les deux groupes pathologiques a souligné une connectivité fonctionnelle fronto-insulaire gauche plus faible chez les patients MCL que chez les patients MA. La mesure plus globale de la connectivité interne moyenne du SN ne différait en revanche pas significativement entre MCL et MA.

En considérant ces différents résultats, il semble donc que le SN soit particulièrement touché dans la MCL, avec des hypoconnectivités focales (mais pas globales) plus nettes que chez les patients MA.

#### d. Réseau attentionnel dorsal (DAN)

Le DAN n'était inclus que dans la seconde étude et aucune différence de connectivité interne de ce réseau n'a été observée entre les trois groupes de participants aux seuils de significativité sélectionnés, ni à un seuil plus permissif de  $p < 0,05$  non corrigé.

~

En conclusion, le groupe MCL à des stades précoces se caractérise par une baisse de connectivité fonctionnelle prononcée à l'intérieur de deux réseaux majeurs de connectivité intrinsèque, le SN et le FPN. Les patients MA présentent des atteintes intra-réseaux assez similaires à celles des sujets MCL en termes de topologie, mais avec des diminutions plus légères et ne survivant pas à une correction FDR. Seul le DMN semble présenter des hypoconnectivités focales tendant à être plus marquées dans la MA que dans la MCL (ne survivant toutefois pas non plus à une correction pour tests multiples).

## 2. Perturbations de la connectivité inter-réseaux

En parallèle de la connectivité intra-réseau, les deux premières études réalisées dans le cadre de cette thèse ont également mis en évidence d'importantes perturbations de la connectivité fonctionnelle entre les différents réseaux étudiés (connectivité externe ou inter-réseaux) à l'état de repos, dans la MCL comparée à la MA et au vieillissement normal.

Chez les patients MCL comparés aux sujets témoins âgés, nous avons tout d'abord constaté des modifications de la connectivité externe du DMN, dont la nature diffère selon qu'il s'agit des parties antérieure ou postérieure du réseau :

- Dans l'étude 2 (IRMf de repos), des augmentations de connectivité fonctionnelle ont en effet été observées entre le DMN antérieur (cortex préfrontal médian) et certaines régions appartenant au SN (cortex préfrontal rostral droit) et au FPN (cortex préfrontal latéral droit).
- A l'inverse dans l'étude 1 (IRMf d'activation), le DMN postérieur (cortex pariétal latéral droit) présentait une diminution de connectivité fonctionnelle avec la région temporale moyenne gauche du FPN.

Toujours dans le groupe MCL, les analyses ont également mis en évidence une diminution de la connectivité entre le FPN (cortex préfrontal latéral droit) et le DAN (sulcus intrapariétal droit). A l'échelle inter-réseaux, on retrouve donc chez ces patients des diminutions de connectivité fonctionnelle antéro-postérieures (notamment fronto-pariétales) et principalement du côté droit, associées à des augmentations de connectivité dans les régions frontales.

Chez les patients MA, la seule perturbation inter-réseaux observée par rapport aux sujets sains âgés était une augmentation de connectivité fonctionnelle entre le cortex préfrontal médian du DMN et le cortex préfrontal rostral droit du SN, augmentation similaire à celle observée chez les patients MCL.

Toujours du point de vue de la connectivité fonctionnelle externe, la comparaison directe entre les deux groupes pathologiques a montré que le SN présentait des diminutions de connectivité avec les trois autres réseaux étudiés (FPN, DMN et DAN) chez les patients MCL par rapport aux patients MA. Ces diminutions impliquaient en particulier les régions antérieures du SN : la connectivité était notamment plus faible entre l'insula antérieure droite du SN et les cortex préfrontaux bilatéraux du FPN, entre l'insula antérieure gauche du SN et le précunéus du DMN, et entre le cortex préfrontal rostral gauche du SN et le champ oculomoteur frontal droit du DAN. A l'inverse, la connectivité fonctionnelle est apparue plus faible chez les patients MA que chez les patients MCL entre le FPN (cortex préfrontal latéral gauche) et le DAN (sulcus intrapariétal gauche).

Globalement, la MCL semble donc présenter des modifications plus importantes que la MA en termes de connectivité inter-réseaux, affectant en premier lieu la connectivité entre le SN et les autres réseaux.

### 3. Synthèse concernant la connectivité fonctionnelle

Considérés dans leur ensemble, ces différents résultats permettent l'identification de profils distincts d'atteinte de la connectivité fonctionnelle entre la MCL et la MA, qui présentent à la fois des similitudes et certaines spécificités susceptibles de participer à la symptomatologie particulière de chacune de ces maladies.

Pour commencer, les deux groupes de patients comparés au vieillissement sain présentent des diminutions plus ou moins marquées de la connectivité fonctionnelle interne du SN, associées à une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le SN (cortex préfrontal rostral droit) et le DMN (cortex préfrontal médian). Plusieurs hypothèses peuvent être proposées quant à l'origine de cette augmentation : 1) Il pourrait s'agir d'un phénomène de compensation, qui viserait à maintenir des interactions efficaces entre les deux réseaux en dépit des perturbations de connectivité interne (au sein du SN pour les patients MCL, mais également au sein

du DMN pour les patients MA) ; 2) Alternativement, cette augmentation pourrait aussi constituer une maladaptation telle qu'une "dédifférenciation" [Fornito et al., 2015], résultant d'une perturbation de la neuromodulation assurée par ces réseaux (par exemple une levée d'inhibition).

Notre étude est à notre connaissance la première à mettre en évidence une augmentation de connectivité fonctionnelle entre le SN et le DMN, et entre le DMN et le FPN dans la MCL. Manoliu et al. [2014] ont rapporté une augmentation similaire de la connectivité fonctionnelle entre le DMN et le FPN/réseau exécutif central chez des patients schizophrènes, et ont mis en évidence une corrélation significative entre ce phénomène et la sévérité des hallucinations chez ces derniers. Par ailleurs, l'augmentation de connectivité entre ces deux réseaux était également corrélée à une baisse d'activité de l'insula antérieure droite au sein du SN. Ces résultats appuient l'hypothèse d'une augmentation compensatoire, secondaire à des perturbations fonctionnelles à l'intérieur du SN, et susceptible de participer à l'émergence de certains symptômes cliniques, notamment neuropsychiatriques. Il serait à ce titre intéressant d'évaluer la corrélation entre nos résultats de connectivité fonctionnelle et la sévérité des hallucinations chez les patients MCL.

Au-delà de ces modifications communes, les patients MCL et MA présentent également un certain nombre de différences en termes de connectivité intra- et inter-réseaux. Dans la MCL, les diminutions de la connectivité interne et externe du SN sont plus importantes que dans la MA, et s'accompagnent en premier lieu de diminutions de connectivité au sein des réseaux attentionnels (à l'intérieur du FPN ainsi qu'entre le FPN et le DAN). Dans la MA, les perturbations plus légères du SN coexistent principalement avec des diminutions de la connectivité interne du DMN.

Ces profils d'atteinte sont assez cohérents au regard de certaines caractéristiques de ces deux maladies sur le plan cognitif, notamment les troubles attentionnels et les fluctuations chez les patients MCL [Ballard et al., 2001; McKeith et al., 2017] et les troubles en mémoire épisodique chez les patients MA. Une activité de plusieurs régions du DMN, dont le PCC, a en effet été démontrée chez le sujet sain au cours de tâches impliquant ce type de mémoire (voir la revue de Mevel et al. [2011]). Une corrélation entre l'activité de ce réseau et les scores en mémoire épisodique a également été rapportée chez les patients MA [Veldsman et al., 2017]. D'autre part, chez les sujets prodromaux avec troubles mnésiques, les troubles de la récupération en mémoire épisodique apparaissent corrélés à un hypométabolisme du PCC, qui pourrait constituer une perturbation fonctionnelle à distance, secondaire à l'atrophie hippocampique [Chételat et al., 2003]).

Les perturbations de la connectivité interne et externe du SN observées dans notre seconde étude présentent par ailleurs un intérêt particulier au vu du rôle fonctionnel essentiel de ce réseau dans la régulation des interactions entre les réseaux attentionnels et le DMN. Le FPN est particulièrement mobilisé au cours des processus d'attention dirigée (ou endogène) et présente une activité anti-corrélée par

à celle du DMN, qui est préférentiellement activé en l'absence de focus attentionnel, dans des états introspectifs ou encore dans des états de "vagabondage de la pensée" [Spreng et al., 2010; Hellyer et al., 2014]. Plusieurs études utilisant des méthodes de connectivité effective [Sridharan et al., 2008; Goulden et al., 2014] ont mis en évidence la fonction de "commutateur" (ou "switch") assurée par le SN (et plus particulièrement par le cortex fronto-insulaire et l'ACC) et permettant la bascule entre ces deux réseaux en réponse à des stimuli internes ou externes (voir figure 35). Cette modulation permettrait notamment une allocation efficace des ressources attentionnelles et de mémoire de travail en réponse à des stimuli saillants, par l'activation des réseaux "task positive" en parallèle du désengagement du DMN ainsi que d'autres réseaux non pertinents [Sridharan et al., 2008]. Un modèle proposé par V. Menon [2011] sous le nom de "Triple network model" suggère que les perturbations de la détection et du traitement des stimuli externes ou internes par le SN, aboutissant à un déséquilibre des interactions entre les trois réseaux, pourraient jouer un rôle majeur dans la symptomatologie d'un grand nombre de maladies neurologiques et psychiatriques.

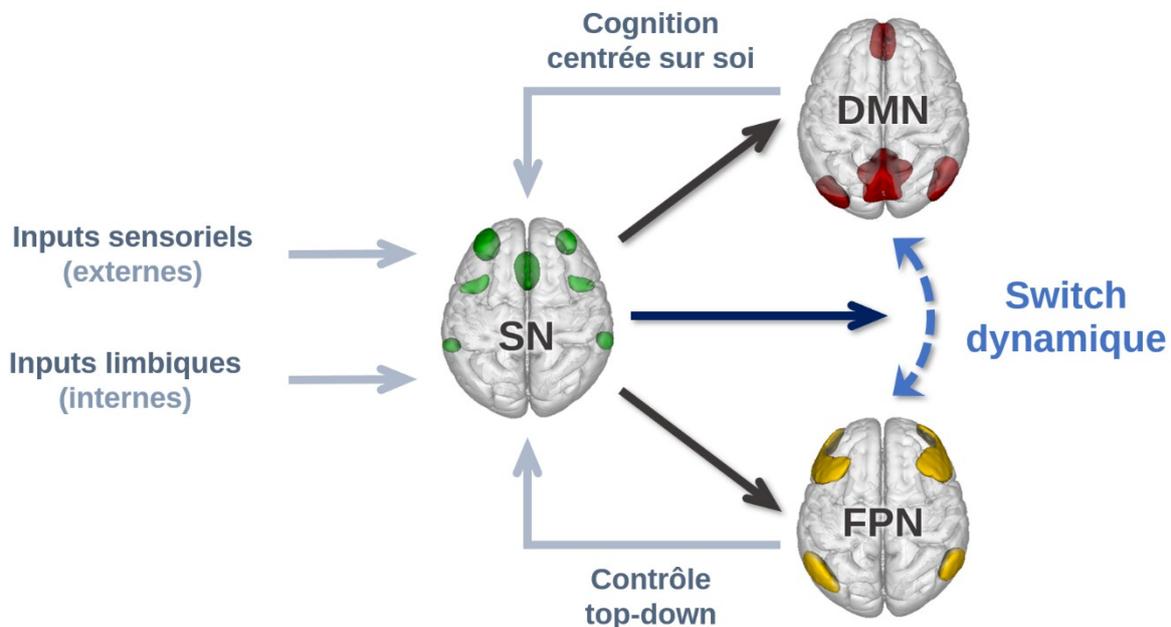


Figure 35 - Schéma des interactions fonctionnelles entre le réseau de saillance (SN), le réseau par défaut (DMN) et le réseau fronto-pariétal (FPN). Adapté d'après [Menon, 2011].

Les modifications de la connectivité fonctionnelle du SN observées chez les patients MCL et MA dans notre seconde étude sont donc susceptibles d'entraîner une bascule moins efficace entre différentes configurations de réseaux fonctionnels cérébraux, se traduisant par des transitions moins flexibles d'un état cognitif ou attentionnel à un autre. Une étude réalisée en 2007 chez des sujets humains présentant des lésions frontales focales [Hodgson et al., 2007] a permis d'illustrer l'impact comportemental d'une atteinte des régions-clés du SN : à l'aide d'une tâche d'alternance oculomotrice, les auteurs ont montré que les patients présentant une lésion au niveau du cortex

fronto-insulaire antérieure droite avaient plus de difficultés à modifier leur comportement pour s'adapter à des changements de consignes. Par ailleurs, différentes études relevées par Sridharan et al. [2008] ont souligné un rôle important du cortex frontal inférieur droit dans les mécanismes de contrôle cognitif, et notamment d'inhibition [Aron et al., 2003, 2004; Nee et al., 2007]. Dans notre étude, les insulas antérieures et le cortex préfrontal bilatéral présentent des diminutions significatives de connectivité fonctionnelle surtout chez les patients MCL, comparés aux sujets sains âgés. Le cortex préfrontal droit constitue en outre la seule région du SN présentant une augmentation de connectivité fonctionnelle avec une des régions du DMN (le cortex préfrontal médian).

Une étude préliminaire réalisée récemment par notre équipe et ayant fait l'objet d'une communication affichée ([Sourty et al., 2017], voir annexe n°3) apporte un éclairage supplémentaire sur nos résultats concernant le SN : à l'aide d'une analyse basée sur un modèle de Markov caché produit, elle met en évidence des altérations significatives de la connectivité fonctionnelle dynamique de l'insula antérieure gauche chez les patients MCL par rapport aux sujets sains âgés, et ce dès le stade prodromal. Les anomalies relevées consistent d'une part en une augmentation relative du nombre d'états d'anti-corrélation par rapport aux états de corrélation entre l'activité de l'insula antérieure gauche et celle des autres régions du SN, et d'autre part en une diminution du nombre d'états de connectivité distincts adoptés au cours de la session. Ces résultats témoignent d'un appauvrissement et d'une "rigidification" précoces de la connectivité fonctionnelle dynamique interne du SN chez les patients MCL, qui sont très cohérents avec les résultats de nos analyses de connectivité statique.

Pour finir, les multiples diminutions de connectivité fonctionnelle fronto-pariétales observées chez le groupe MCL dans les études 1 et 2 sont plutôt concordantes avec les résultats des analyses en théorie des graphes de Peraza et al. [2015], montrant un phénomène de régularisation de la topologie des réseaux et une perte de connexions longues distance chez ces patients.

## **II. Modifications macrostructurelles dans la MCL**

Les analyses en VBM de l'étude 2 ont mis en évidence chez les patients MCL comparés aux sujets sains âgés une diminution du volume de matière grise moins largement distribuée que celle observée dans la MA et consistant en des clusters assez focaux au niveau des insulas bilatérales, des régions temporales et des régions frontales. Les groupes MCL et MA différaient par une perte de matière grise plus importante dans la MA au niveau du lobe temporal interne (notamment l'hippocampe, le gyrus parahippocampique et l'amygdale).

Ces résultats concordent avec ceux des précédentes études volumétriques dans la MCL (voir section II.1.a de la partie Introduction), mis à part pour les structures sous-corticales. Plusieurs études ont en effet mis en évidence des diminutions de matière grise au niveau du thalamus [Shimizu et al., 2008], du striatum [Cousins et al., 2003; Sarro et al., 2016; Watson et al., 2016], du tronc cérébral [Whitwell et al., 2007; Watson et al., 2016] ou encore de la substantia innominata [Colloby et al., 2017] chez les patients MCL, que nous ne retrouvons pas à l'issue de nos analyses. Il est possible que cette divergence soit liée à des différences de méthodologie : dans la majorité des études citées [Cousins et al., 2003; Shimizu et al., 2008; Watson et al., 2016; Colloby et al., 2017], les comparaisons inter-groupes ont en effet été réalisées sur des régions d'intérêt prédéfinies, plutôt que sur le cerveau entier comme c'est le cas dans notre étude. Cette approche par régions d'intérêt est plus ciblée et permet donc de mettre en évidence des différences qui n'auraient peut-être pas survécu au même seuil de significativité dans le cas d'une étude sur cerveau entier. Les études de Whitwell et al. [2007] et de Sarro et al. [2016] comportaient en revanche une analyse sur le cerveau entier, mais avec des patients à un stade plus avancé de la maladie que les patients de notre cohorte : il est possible que ce facteur explique la différence de résultats, les diminutions de matière grise dans les régions sous-corticales étant probablement plus prononcées avec la progression de la maladie. L'exploration des résultats de notre analyse VBM avec un seuil de significativité plus permissif tend à confirmer ces hypothèses : à un seuil de  $p < 0.0001$  non corrigé (au lieu du seuil initialement fixé de  $p_{FDR} < 0.05$ ), on observe en effet des diminutions de matière grise au niveau du thalamus et du tronc cérébral, chez les patients MCL comparés aux sujets sains âgés (voir la figure supplémentaire 1 de l'étude). Des diminutions au niveau sous-cortical sont donc présentes, mais sont simplement trop légères pour survivre à une correction pour tests multiples.

Au vu de la littérature disponible sur le sujet, il est possible que les diminutions du volume de matière grise observées dans la MCL découlent de processus pathologiques différents selon les régions cérébrales :

- Au niveau du lobe temporal interne, plusieurs études ont montré que l'atrophie chez les patients MCL était corrélée à la sévérité de la pathologie de type MA, mais pas à la quantité de corps de Lewy [Burton et al., 2009; Kantarci et al., 2012a]. De plus, l'atrophie de cette région progresse plus rapidement chez les patients avec un diagnostic mixte MCL-MA [Nedelska et al., 2015] que chez les patients MCL. Il est donc probable que l'atteinte structurelle du lobe temporal interne dans la MCL s'explique par la présence fréquente d'une pathologie de type MA chez ces patients, par la vulnérabilité particulière de structures telles que l'hippocampe à la tauopathie, et par l'existence de formes dites limbiques de la MCL.

- Au niveau de l'insula antérieure, qui est atrophiée précocement dans la MCL, la diminution de matière grise chez les patients MCL pourrait être liée notamment une

perte des VEN, que nous avons évoqués précédemment. La cause de cette mort neuronale n'est cependant pas clairement établie. Oliver-Evans et al. [2017] ont mis en évidence une perte sélective des VEN chez les patients MCL, tandis que les patients MA présentent une diminution globale de tous les différents types de neurones quantifiés dans cette région (VEN, "forks neurons" et neurones pyramidaux). La perte de VEN est en outre moins sévère chez les patients MA que chez les patients MCL. Bien que dans les deux groupes, la densité de VEN dans l'insula antérieure apparaisse négativement corrélée à la sévérité de la tauopathie, ces différences suggèrent l'existence de processus pathologiques autres que la tauopathie à l'origine de l'atteinte des VENs dans la MCL.

L'insula antérieure est notamment particulièrement vulnérable à la synucléinopathie. D'après Fathy et al. [2019], il existe un gradient antéro-postérieur décroissant de sévérité de la synucléinopathie au niveau de l'insula chez les sujets MCL patients, l'insula antérieure constituant donc la région la plus touchée. Les patients MCL présentent par ailleurs significativement plus de dépôts d'alpha-synucléine dans l'insula antérieure que les sujets sains âgés et les patients MA et MP [Oliver-Evans, 2017]. Étonnamment toutefois, Fathy et al. [2019] ont observé peu de VEN comportant des inclusions dans cette région : la synucléinopathie affectait principalement les astrocytes et les neurones pyramidaux. Oliver-Evans et al. [2017] n'ont pas non plus mis en évidence de corrélation directe entre la sévérité de la synucléinopathie et la perte de VEN. Il semble donc peu probable que l'accumulation d'alpha-synucléine soit la cause principale de la perte de ces neurones, même si la toxicité de certains agrégats solubles de la protéine est avérée. Dans la variante comportementale de la dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT), la perte sélective de VEN a pu être corrélée non seulement à la tauopathie, mais également à l'expression pathologique de la protéine TDP-43 dans le cytoplasme de ces neurones [Seeley et al., 2006; Seeley, 2008]. Une protéinopathie de type TDP-43 ayant récemment été observée dans la MCL [Robinson et al., 2018], il est possible qu'elle participe également à la diminution de densité des VENs chez ces patients.

En parallèle, d'autres populations de neurones pourraient contribuer à la perte de volume dans l'insula antérieure, et en particulier les "forks neurons" dont la densité apparaît également légèrement diminuée chez les patients MCL comparés aux sujets sains âgés et aux patients MA [Oliver-Evans, 2017]. La densité de neurones pyramidaux n'est en revanche pas différente de celle des sujets contrôles [Oliver-Evans, 2017].

- Les régions frontales reçoivent des projections en provenance de régions clés du système cholinergique telles que le noyau basal de Meynert (NBM). Une perte neuronale prononcée a été mise en évidence au niveau du NBM [Lippa et al., 1999] chez les patients MCL, ainsi qu'une réduction de l'activité de l'AChe dans les régions néocorticales vers lesquelles elle projette, dont les régions frontales

[Samuel et al., 1997; Tiraboschi et al., 2000, 2002]. L'origine de ces modifications fonctionnelles n'est pas encore bien comprise, mais il est intéressant de noter qu'une corrélation négative a été retrouvée entre la densité de corps de Lewy et la quantité de choline-acétyltransférase (ChAT) dans le cortex préfrontal chez des patients MP. Chez les patients MCL, la même corrélation a été observée au niveau du cortex visuel primaire [Mukaetova-Ladinska et al., 2013]. La synucléinopathie pourrait donc avoir un impact sur le métabolisme de l'ACh dans ces deux maladies. Inversement, aucune corrélation n'a été trouvée entre le déficit en ChAT et la sévérité de la pathologie de type MA dans la MCL [Samuel et al., 1997; Mukaetova-Ladinska et al., 2013].

En complément, une étude de Perry et al. [1995] a montré une diminution similaire de la densité de récepteurs cholinergiques entre patients MCL et MP au niveau de la substance noire, malgré une perte neuronale locale très différente entre ces deux groupes (40% et 70% par rapport aux contrôles, respectivement). D'après les auteurs, la diminution de nombre de récepteurs nicotiques dans cette région pourrait donc être expliquée en grande partie par la perte neuronale dans la MP, mais pas chez les patients MCL. Même si cette étude portait sur une région particulière, subissant une perte neuronale spécifique dans les synucléinopathies, on peut se poser la question d'un mécanisme similaire dans le cas des régions frontales : hypothétiquement, la synucléinopathie pourrait entraîner d'abord des perturbations cholinergiques, puis une déplétion synaptique et enfin une mort neuronale contribuant à la perte de matière grise mesurée en IRM structurale. Toutefois il est également possible que la perte neuronale découle plus directement de la désafférentation liée à la dégénérescence des fibres en provenance du prosencéphale basal [Klein et al., 2010], que de la synucléinopathie au niveau local (dont les effets pourraient être plus fonctionnels).

Bien sûr, les mécanismes pathologiques mentionnés ci-dessus pour expliquer la perte de matière grise sont hypothétiques et probablement simplistes, car ils ne prennent pas en compte les potentiels effets de synergie entre les différentes protéinopathies présentes dans la MCL. Il est probable que les ratios variables de pathologie tau, amyloïde, alpha-synucléine ou encore TDP-43 entraînent des différences dans la séquence temporelle des changements neuropathologiques en fonction des régions cérébrales et de la vulnérabilité particulière de certaines populations de neurones qui leurs sont associées [Nelson et al., 2019].

### **III. Liens possibles entre les perturbations structurelles et fonctionnelles**

Un constat qui ressort de nos analyses morphométriques et fonctionnelles est que le pattern spatial de la perte de matière grise et celui des perturbations de connectivité fonctionnelle ne se recouvrent que partiellement chez les patients MCL. On peut donc distinguer différentes catégories de régions cérébrales en fonction de la nature des perturbations observées :

- Des régions présentant une atrophie ainsi que des perturbations de connectivité fonctionnelle (l'insula antérieure en est un exemple), dans lesquelles on peut supposer que la protéinopathie entraînerait une toxicité conduisant à une mort neuronale, qui elle-même participerait à l'émergence des anomalies de connectivité.
- Des régions présentant des perturbations de connectivité fonctionnelle mais pas d'atrophie marquée à l'échelle macroscopique (par exemple les régions pariétales). Dans ces structures, il est possible que la protéinopathie entraîne principalement des déficits de neurotransmission et/ou une déplétion synaptique, pouvant éventuellement se traduire par des modifications très subtiles à l'examen IRM (corrélation négative entre le volume de matière grise et les scores de fluctuations, diminution de la FA). Une perte neuronale pourrait cependant survenir à des stades tardifs de la maladie et dans des proportions moins importantes que dans les régions précocement atrophiées.
- Enfin, il est possible que certaines régions cérébrales montrent des altérations fonctionnelles non seulement en l'absence d'une atrophie macroscopique, mais également en l'absence d'une protéinopathie sévère. Le pulvinar, constituant un des noyaux du thalamus, pourrait en être une illustration : Erskine et al. [2017, 2018] se sont intéressés à cette région du fait de son implication dans la visuoception et les processus attentionnels, qui en font une cible privilégiée pour l'étude des hallucinations visuelles dans la MCL. Le pulvinar présente des connexions riches avec de nombreuses régions cérébrales et peut donc être considéré comme un hub fonctionnel. La synucléinopathie à l'intérieur de cette structure est faible [Yamamoto et al., 2006], et les sous-régions y affichant le plus de dépôts d'alpha-synucléine ne présentent pas de perte neuronale. A l'aide d'analyses neuropathologiques, Erskine et al. [2017,2018] ont mis en évidence une diminution de différentes protéines importantes pour le fonctionnement synaptique (synaptophysine, N-ethylmaleimide sensitive factor ou NSF), ainsi qu'une astroglie (sans activation de la microglie et qui constituerait donc plutôt une réponse aux perturbations synaptiques qu'aux lésions pathologiques). Ces changements ne sont pas attribuables à la tauopathie, qui est également très faible dans cette région [Erskine et al., 2018]. D'après les auteurs, les modifications moléculaires observées dans le pulvinar, et qui semblent donc indépendantes de la sévérité de la protéinopathie locale, pourraient être la conséquence des changements neuropathologiques dans des régions qui lui sont fortement connectées (par exemple l'amygdale). De telles modifications

synaptiques sont susceptibles de sous-tendre des modifications fonctionnelles locales et donc d'encourager des perturbations de connectivité fonctionnelle plus globales, à l'échelle des réseaux cérébraux.

Dans la MCL, il est donc possible que certaines régions fortement connectées et peu affectées par la protéinopathie présentent des altérations moléculaires (et notamment synaptiques) constituant une conséquence à distance de l'atteinte pathologique dans des régions avec lesquelles elles interagissent.

Les liens précis entre protéinopathie, atrophie et connectivité fonctionnelle restent toutefois mal compris et sont probablement très complexes. De manière générale, il semblerait que les régions les plus affectées par ces différents types de perturbations soient les régions hubs, hautement connectées d'un point de vue fonctionnel et/ou structurel et présentant une activité de base élevée ainsi qu'un métabolisme important, qui les rendent particulièrement vulnérables à la pathologie [Buckner et al., 2009].

#### **IV. Corrélats cérébraux des fluctuations dans la MCL**

La seconde étude de ce travail de thèse a permis de mettre en évidence un lien entre les scores de fluctuation et des modifications du volume de matière grise et de la connectivité fonctionnelle dans certaines régions cérébrales chez les patients MCL.

Sur le plan structurel tout d'abord, nous avons observé une corrélation négative entre les scores de fluctuations et le volume de matière grise au sein de différentes régions corticales et sous-corticales : le lobule pariétal inférieur gauche, le cortex préfrontal bilatéral, le tronc cérébral, le cervelet, et dans une moindre mesure le thalamus droit. Sur le plan fonctionnel, les scores de fluctuations des patients MCL sont apparus corrélés à la fois à des augmentations de connectivité entre le SN et le DAN et entre le SN et le thalamus gauche, et à des diminutions de connectivité entre le SN et le DMN, et entre le thalamus droit et le FPN et le DMN. En parallèle, dans notre première étude, une corrélation négative a été mise en évidence chez ces patients entre les scores de fluctuations et la synchronisation temporelle de l'activité du DMN postérieur avec les périodes de repos du paradigme d'IRMf.

Ces résultats viennent étayer plusieurs des hypothèses actuellement proposées pour expliquer l'émergence des fluctuations dans la MCL, et en particulier les théories envisageant ce symptôme comme la conséquence de perturbations des processus attentionnels [O'Dowd et al., 2019] :

- La première, que nous avons évoquée précédemment, est l'**hypothèse cholinergique**. Chez nos patients MCL, les régions cérébrales dans lesquelles on note une corrélation négative entre les scores de fluctuations et le volume de matière grise ne correspondent pas aux zones de perte de matière grise mises en évidence lors de la comparaison avec les sujets sains âgés, ce qui suggère que l'atrophie ne joue pas un rôle direct dans l'émergence des fluctuations. Par ailleurs, ces différentes régions présentent le point commun d'appartenir au système cholinergique, qui comme nous l'avons développé précédemment est particulièrement perturbé dans la MCL. Les altérations décrites dans la littérature consistent entre autres en des déficits en ChAT [Tiraboschi et al., 2000] et en AchE [Shimada et al., 2015] par rapport aux sujets sains âgés et aux patients MA, ou encore en des modifications de la densité de différents types de récepteurs (nicotiques, muscariniques) [Perry et al., 1995; Piggott et al., 2003; O'Brien et al., 2008]. Ballard et al. [2002] ont suggéré que de telles modifications à l'échelle moléculaire pourraient entraîner une instabilité fonctionnelle du système cholinergique, aboutissant à des fluctuations de la neurotransmission cholinergique, et donc sur le plan clinique à des fluctuations du niveau d'attention et de vigilance. Au sein des régions mises en évidence par notre analyse, il est possible que de telles perturbations du métabolisme et de la neurotransmission cholinergiques entraînent des phénomènes structurels tels qu'une réduction de la densité de synapses, se traduisant par des diminutions subtiles du volume de matière grise qui apparaissent donc corrélées aux scores de fluctuations.

- La seconde hypothèse soutenue par nos résultats est celle d'une **perturbation des réseaux fonctionnels cérébraux à large échelle**. Les corrélations observées dans notre étude indiquent en effet que les fluctuations pourraient découler de troubles de la connectivité fonctionnelle externe du SN, résultant eux-mêmes potentiellement des perturbations de la connectivité interne de ce réseau (mises en évidence par les comparaisons intergroupes). La corrélation négative existant entre les scores de fluctuations et la connectivité du cortex préfrontal rostral du SN avec le cortex préfrontal médian du DMN est particulièrement intéressante, car elle suggère que ce symptôme pourrait être lié à un échec du potentiel phénomène de compensation que nous avons identifié chez les patients MCL par rapport aux sujets sains âgés, et qui consiste en une augmentation de la connectivité entre ces deux régions. Alternativement, la latéralisation étant différente pour le cortex préfrontal rostral entre les résultats de la comparaison intergroupes et ceux de la régression multiple, cette corrélation pourrait aussi simplement indiquer que la diminution de connectivité fonctionnelle entre le SN et le DMN via ces deux régions favorise la survenue des fluctuations.

Plus globalement, les corrélations obtenues suggèrent que les fluctuations seraient liées à un déséquilibre de connectivité fonctionnelle inter-réseaux, consistant en une augmentation de la connectivité du SN avec le DAN et le thalamus gauche, aux dépens de la connectivité entre SN et DMN, et entre le thalamus droit et les réseaux DMN et FPN. Il est probable que cette modification de configuration résulte en une

perte de flexibilité des interactions entre ces différents réseaux et donc une moindre efficacité du système du “Triple network model” [Menon, 2011] permettant une modulation rapide des processus cognitifs en réponse à des stimuli externes et/ou internes. Ces interactions n’avaient d’ailleurs jamais été spécifiquement étudiées dans le cas de la MCL.

Les résultats préliminaires de nos analyses de diffusion indiquent d’autre part des modifications microstructurelles dans différentes régions-clés de ces réseaux (cortex cingulaire antérieur, régions frontales et pariétales) qui pourraient éventuellement participer à ces perturbations fonctionnelles.

- Enfin, notre étude suggère un rôle du **thalamus** dans l’émergence des fluctuations chez les patients MCL. Le thalamus se situe à la croisée des deux hypothèses précédemment évoquées, puisqu’il constitue à la fois une structure-clé du système cholinergique, et une région très connectée, à la fois structurellement et fonctionnellement. Il assure une fonction importante de modulation et de synchronisation de l’activité de multiple réseaux cérébraux sous-tendant les comportements orientés vers un but, mais aussi les phénomènes de conscience et d’éveil [Schiff, 2008]. Parmi ces interactions, on peut citer notamment de solides connexions fonctionnelles avec les nœuds corticaux du SN, et en particulier l’insula antérieure : via ces dernières, le thalamus participe à un large réseau cérébral permettant l’intégration des informations intéroceptives avec les inputs cognitifs issus d’autres réseaux, et la génération de réponses viscéro-autonomes, émotionnelles et cognitives face à des stimuli saillants [Uddin, 2015]. Le thalamus présente également des connexions fonctionnelles et structurelles avec différentes régions du DMN (notamment le précunéus) [Cunningham et al., 2017] et du FPN [Crone et al., 2014], dont l’importance a été démontrée pour la régulation des états de conscience [Boly et al., 2009; Fernández-Espejo et al., 2012; Crone et al., 2014].

Différentes études ont suggéré une implication du thalamus dans l’émergence des fluctuations dans la MCL. Tout d’abord, des perturbations macro- et microstructurelles ont été mises en évidence dans cette région chez les patients MCL comparés aux sujets sains âgés. Ces altérations incluent : 1) une perte d’innervation thalamique cholinergique en provenance des noyaux pédonculo-pontin et tegmental latéro-dorsal [Kotagal et al., 2012], 2) une atrophie bilatérale des noyaux thalamiques ventro-dorsal et du pulvinar [Watson et al., 2016], et 3) des altérations microstructurelles (DTI) dans le thalamus médio-dorsal [Delli Pizzi et al., 2015a], au niveau de la radiation thalamique antérieure [Delli Pizzi et al., 2015a], ainsi que dans les régions thalamiques bilatérales projetant vers les cortex préfrontal et pariéto-occipital [Delli Pizzi et al., 2015b]. Ces études n’ont toutefois pas trouvé de corrélation directe entre les modifications observées et les scores de fluctuations des patients. Seule une association entre l’atrophie du thalamus et la sévérité des troubles attentionnels a été trouvée dans l’étude de Watson et al. [2017].

Les deux études ayant établi un lien clair entre fluctuations et perturbations thalamiques dans la MCL portent plutôt sur des aspects fonctionnels et moléculaires. Il s'agit de celle d'O'Brien et al. [2005], qui ont observé une corrélation positive entre les scores de fluctuations et l'augmentation de la perfusion dans le thalamus gauche chez ces patients, et celle de Delli Pizzi et al. [2015b] qui à l'aide d'une analyse en spectroscopie IRM ont montré une corrélation positive entre la sévérité de ce symptôme et l'augmentation du ratio "choline totale / créatine totale" dans le thalamus droit de leur cohorte MCL. L'augmentation de ce ratio a été interprétée par les auteurs comme la marque d'une dégradation du neuropile (avec un renouvellement plus important des membranes) et d'une diminution de l'activité de la ChAT au niveau local, et pourrait être liée à la vulnérabilité particulière des neurones cholinergiques chez ces patients.

Dans notre seconde étude, les scores de fluctuations des patients MCL sont apparus corrélés à la fois à une diminution du volume de matière grise dans le thalamus droit et à des perturbations de la connectivité fonctionnelle des thalamus droit et gauche. Chez notre groupe MCL se trouvant à un stade relativement précoce de la maladie (MMSE moyen :  $25.6 \pm 4.0$ ), le thalamus n'était cependant pas significativement atrophié par rapport aux sujets sains âgés (une tendance de diminution apparaissant uniquement à un seuil plus permissif, sans correction pour comparaisons multiples). Là encore, la corrélation observée est donc susceptible de refléter un lien entre ce symptôme et des diminutions subtiles du volume de matière grise possiblement consécutives à des perturbations cholinergiques. Globalement, nos résultats laissent donc penser que les fluctuations pourraient être en lien avec des modifications principalement fonctionnelles et moléculaires, survenant dans le thalamus en amont de la perte neuronale et d'une atrophie macroscopique. Les données préliminaires de nos analyses d'IRM quantitative multiparamétrique n'ont toutefois pas mis en évidence de modification de diffusion dans cette région.

Peraza et al. [2015] ont fait l'hypothèse qu'un déficit de neurotransmission cholinergique dans la MCL pourrait perturber l'inhibition des connexions fonctionnelles intra-corticales à courte distance, qui est le mécanisme permettant en temps normal de favoriser la communication thalamo-corticale en réponse à des stimuli externes [Kimura et al., 1999; Lucas-Meunier et al., 2003; Picciotto et al., 2012; Proulx et al., 2014]. Ce phénomène ainsi que les perturbations au sein même du thalamus pourraient éventuellement être à l'origine des modifications de connectivité fonctionnelle que nous avons observées dans notre groupe MCL.

Cependant et pour finir, une dernière possibilité à prendre en compte serait que le thalamus ne constitue qu'un relai fonctionnel dont les perturbations s'inscriraient dans celles plus larges des voies cholinergiques ascendantes et du système de réseaux de connectivité intrinsèque modulés par le SN. Ces perturbations fonctionnelles à plus large échelle constitueraient alors la cause primaire des fluctuations, et le rôle du thalamus dans l'émergence de ce symptôme serait plus secondaire.

~

Nos résultats sont donc compatibles avec l'ensemble des trois hypothèses proposées par O'Dowd et al. [2019] concernant l'origine des fluctuations. Au vu de l'intrication des différents événements pathologiques à la base de ces hypothèses (perturbations cholinergiques, perturbations des réseaux cérébraux à grande échelle, et perturbations thalamiques), il est possible que ces trois facteurs correspondent en fait aux différents versants d'un même phénomène de déséquilibre fonctionnel.

## V. Limites de ce travail de thèse

Les questions et pistes de réflexion développées dans la partie "Discussion" restent bien sûr tout à fait hypothétiques, et certaines limites dans les travaux présentés sont à prendre en compte afin d'interpréter les résultats avec précaution.

Tout d'abord, nos analyses de connectivité fonctionnelle se basent sur des régions d'intérêt sélectionnées a priori et définies à partir de composantes d'ICA. Dans le cas du SN, du DMN, du FPN et du DAN, ces composantes se limitent aux principaux hubs corticaux de chaque réseau. Cette méthodologie s'est avérée utile pour obtenir un premier aperçu des changements de connectivité entre cette tétrade de réseaux, dont les interactions spécifiques n'avaient pas encore été étudiées dans la MCL. Il serait cependant intéressant de compléter ces analyses en utilisant des configurations plus complètes de ces réseaux, en incluant par exemple les structures sous-corticales qui jouent un rôle important dans la MCL.

Un autre élément à prendre en compte est la grande complexité des fluctuations, qui sont encore mal comprises, même sur le plan clinique. Notre travail s'est principalement focalisé sur le versant attentionnel de ce symptôme (notamment dans le choix des réseaux étudiés) et moins sur les aspects liés à l'éveil, dans lesquels le système cholinergique pourrait également intervenir. L'échelle de fluctuations que nous avons utilisée, la *Mayo Clinic Fluctuation Scale*, comporte néanmoins des items ciblant les aspects d'éveils. D'autre part, il est probable que même les aspects attentionnels soient le résultat de dysfonctions combinées au sein de multiples structures cérébrales et systèmes de neurotransmission. Dans la MP, Bohnen & Albin [2011] postulent ainsi que les troubles exécutifs seraient un effet cumulé de la dysfonction striatale, des anomalies dopaminergiques au sein du cortex préfrontal et d'une altération des projections cholinergiques en provenance prosencéphale basal, qui sont essentielles pour les fonctions du cortex préfrontal.

On notera également que les participants à nos études ont fait l'objet d'un diagnostic clinique, sans confirmation pathologique post-mortem. Les examens médicaux ont toutefois été réalisés par des neurologues et gériatres expérimentés, et

le suivi longitudinal prolongé de ces patients dans le cadre du protocole AlphaLewyMA permet l'identification d'éventuelles erreurs de diagnostic. La spécificité des critères diagnostiques est en outre excellente (98,3%) [Nelson et al., 2010], ce qui permet d'affirmer que la sélection des patients est proche du niveau neuropathologique. Pour autant, la sensibilité de ces critères étant faible, il est possible que nous étudions ici seulement une sous-catégorie de patients MCL. Un autre facteur à souligner concernant certains de nos patients MCL et MA est la prise d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IChE). Des études ont en effet montré un impact positif de ces médicaments sur la perfusion et la connectivité fonctionnelle au repos dans certaines régions cholinergiques chez les patients MA [Li et al., 2012] et MP [Possin et al., 2013]. Cet effet n'a pas été étudié spécifiquement chez les patients MCL, mais Peraza et al. [2015] font l'hypothèse que comme ces derniers présentent un déficit cholinergique bien plus sévère que les patients MA, les perturbations fonctionnelles qui en découlent sont susceptibles de rester détectables même sous traitement. Ce point reste à vérifier dans de futures études.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---

Un premier apport de ce travail de thèse est la mise en évidence d'une diminution de la connectivité fonctionnelle au repos dans les régions visuelles et attentionnelles chez les patients MCL aux stades précoces, qui pourraient expliquer la survenue des troubles visuoperceptifs caractérisant la MCL à des stades plus avancés. Ce constat, ainsi que l'observation d'une désynchronisation de l'activité du DMN postérieur par rapport aux périodes de repos du paradigme expérimental, suggèraient de possibles perturbations à plus grande échelle des réseaux de repos dans la MCL, et ont motivé notre la seconde étude.

Le résultat notable de ce second volet est la mise en évidence de perturbations de la connectivité fonctionnelle au repos entre le SN, le DMN et les réseaux attentionnels dans la MCL aux stades débutants, possiblement en lien avec des dysconnexions précoces à l'intérieur du SN. Ces changements de connectivité, associés à des modifications subtiles du volume de matière grise dans certaines régions cholinergiques, pourraient participer à l'émergence du symptôme-clé que constituent les fluctuations chez les patients MCL. Nos résultats soulignent également le rôle potentiel du thalamus, en particulier sur le plan fonctionnel, dans l'émergence de ce symptôme clinique.

Enfin les données préliminaires de notre troisième étude indiquent chez les patients MCL des altérations microstructurelles de la substance grise dans les régions frontales et le cortex cingulaire antérieur, ainsi que de la substance blanche dans les régions occipitales et pariétales, susceptibles de favoriser les anomalies de connectivité fonctionnelle précédemment décrites.

Ces résultats ouvrent plusieurs perspectives. Tout d'abord, la majorité des patients MCL inclus dans nos analyses se trouvaient à des stades précoces de la maladie. Une suite possible de ce travail de thèse serait donc de caractériser les changements de connectivité fonctionnelle dans le SN, le DMN et le FPN (et leur lien avec les symptômes cliniques) de manière longitudinale, aux différents stades de la maladie. Le protocole AlphaLewyMa présente la particularité d'inclure un suivi des patients sur 8 ans, qui rend envisageables de telles analyses. Les modifications en IRM quantitative paramétrique pourraient de la même manière être évaluées de façon répétée dans le temps.

Il serait également intéressant d'utiliser les images acquises en diffusion pour faire de la tractographie et déterminer ainsi dans quelle mesure les anomalies de connectivité fonctionnelle pourraient être sous-tendues par des altérations de la connectivité structurelle chez les patients MCL. Par ailleurs, pour étudier plus directement les liens

entre les aspects fonctionnels, structurels et microstructurels dans le contexte pathologique, des méthodes d'analyses multivariées (ex : joint ICA, MANOVA [Teipel et al., 2010]) pourraient éventuellement s'avérer pertinentes.

Enfin une autre perspective concerne plutôt le versant thérapeutique : nos études soulignent l'intérêt d'une approche globale à l'échelle des réseaux cérébraux pour améliorer la compréhension des substrats de certains symptômes majeurs de la MCL. Dans cette optique il pourrait être envisagé d'utiliser les connaissances obtenues à l'aide de l'IRM multimodale pour calibrer des interventions thérapeutiques à visée symptomatique, basées sur la neuroimagerie : la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) en sont des exemples, et ont déjà fait l'objet d'études dans d'autres pathologies neurologique ou psychiatriques (citons notamment le traitement des hallucinations dans la schizophrénie). De telles techniques sont par ailleurs accessibles au sein de notre laboratoire. Ces interventions nécessiteraient au préalable d'évaluer la validité des résultats de groupe à l'échelle individuelle, ce qui constituerait en soi un premier travail intéressant.

# Bibliographie

- Aarsland D, Mosimann UP, McKeith IG (2004) Role of Cholinesterase Inhibitors in Parkinson's Disease and dementia with Lewy Bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 17:164–171.
- Aarsland D, Rongve A, Nore SP, Skogseth R, Skulstad S, Ehrt U, Hoprekstad D, Ballard C (2008) Frequency and Case Identification of Dementia with Lewy Bodies Using the Revised Consensus Criteria. *Dement Geriatr Cogn Disord* 26:445–452.
- Abdelnour C, Van Steenonven I, Londos E, Blanc F, Auestad B, Kramberger MG, Zetterberg H, Mollenhauer B, Boada M, Aarsland D (2016) Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers predict cognitive decline in Lewy body dementia.
- Aertsen AM, Gerstein GL, Habib MK, Palm G (1989) Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of "effective connectivity." *J Neurophysiol* 61:900–917.
- Allman JM, Tetreault NA, Hakeem AY, Manaye KF, Semendeferi K, Erwin JM, Park S, Goubert V, Hof PR (2011) The von Economo neurons in fronto-insular and anterior cingulate cortex. *Ann N Y Acad Sci* 1225:59–71.
- Allman JM, Watson KK, Tetreault NA, Hakeem AY (2005) Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons. *Trends Cogn Sci* 9:367–373.
- Amadon A, Cloos MA, Boulant N, Hang M-F, Wiggins CJ, Fautz HP (2011) Validation of a very fast B 1-mapping sequence for parallel transmission on a human brain at 7 T.
- Amlien IK, Fjell AM (2014) Diffusion tensor imaging of white matter degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroscience* 276:206–215.
- Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B, Blennow K (2001) Evaluation of CSF-tau and CSF-A $\beta$ 42 as Diagnostic Markers for Alzheimer Disease in Clinical Practice. *Arch Neurol* 58:373–379.
- Aoki Y, Kazui H, Pascal-Marqui RD, Ishii R, Yoshiyama K, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Hata M, Canuet L, Iwase M, Ikeda M (2019) EEG Resting-State Networks in Dementia with Lewy Bodies Associated with Clinical Symptoms. *Neuropsychobiology* 77:206–218.
- Arnautoglou NA, O'Brien JT, Underwood BR (2019) Dementia with Lewy bodies — from scientific knowledge to clinical insights. *Nat Rev Neurol* 15:103.
- Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW (2003) Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci* 6:115–116.
- Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA (2004) Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 8:170–177.
- Arotçarena M-L, Dehay B (2018) Les synucléinopathies sont-elles des maladies à prions ? *Prat Neurol - FMC* 9:145–151.
- Ashburner J (2007) A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 38:95–113.
- Ashburner J, Friston KJ (2000) Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage* 11:805–821.
- Ashburner J, Friston KJ (2005) Unified segmentation. *NeuroImage* 26:839–851.

Association AP (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub.

Auluck PK, Chan HYE, Trojanowski JQ, Lee VMY, Bonini NM (2002) Chaperone suppression of alpha-synuclein toxicity in a *Drosophila* model for Parkinson's disease. *Science* 295:865–868.

Bachstetter AD, Van Eldik LJ, Schmitt FA, Neltner JH, Ighodaro ET, Webster SJ, Patel E, Abner EL, Kryscio RJ, Nelson PT (2015) Disease-related microglia heterogeneity in the hippocampus of Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and hippocampal sclerosis of aging. *Acta Neuropathol Commun* 3:32.

Bagnato F, Hametner S, Boyd E, Endmayr V, Shi Y, Ikonomidou V, Chen G, Pawate S, Lassmann H, Smith S, Welch EB (2018) Untangling the R2\* contrast in multiple sclerosis: A combined MRI-histology study at 7.0 Tesla. *PLOS ONE* 13:e0193839.

Balážová Z, Nováková M, Minsterová A, Rektorová I (2019) Structural and Functional Magnetic Resonance Imaging of Dementia With Lewy Bodies. *Int Rev Neurobiol* 144:95–141.

Ballard C, Grace J, McKeith L, Holmes C (1998) Neuroleptic sensitivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *The Lancet* 351:1032–1033.

Ballard C, O'Brien J, Gray A, Cormack F, Ayre G, Rowan E, Thompson P, Bucks R, McKeith I, Walker M, Tovee M (2001a) Attention and Fluctuating Attention in Patients With Dementia With Lewy Bodies and Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 58:977–982.

Ballard C, Walker M, O'Brien J, Rowan E, McKeith I (2001b) The characterisation and impact of "fluctuating" cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 16:494–498.

Ballard C, Ziabreva I, Perry R, Larsen JP, O'Brien J, McKeith I, Perry E, Aarsland D (2006) Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. *Neurology* 67:1931–1934.

Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, Gray A, Cormack F, Burn D, Cassidy T, Starfeldt R, Larsen J-P, Brown R, Tovee M (2002) Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology* 59:1714–1720.

Bansal R, Gerber AJ, Peterson BS (2008) Brain Morphometry Using Anatomical Magnetic Resonance Imaging. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47:619–621.

Barber R, Gholkar A, Scheltens P, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT (2000) MRI volumetric correlates of white matter lesions in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 15:911–916.

Barbosa JHO, Santos AC, Tumas V, Liu M, Zheng W, Haacke EM, Salmon CEG (2015) Quantifying brain iron deposition in patients with Parkinson's disease using quantitative susceptibility mapping, R2 and R2\*. *Magn Reson Imaging* 33:559–565.

Barrou Z, Boddaert J, Faucounau V, Habert MO, Greffard S, Dieudonné B, Verny M (2014) Utility of 123I-FP-CIT SPECT for dementia diagnoses and therapeutic strategies in elderly patients. *J Nutr Health Aging* 18:50–53.

Bartels T, Choi JG, Selkoe DJ (2011)  $\alpha$ -Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature* 477:107–110.

Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D (1994) MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 66:259–267.

Basser PJ, Pierpaoli C (1996) Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B* 111:209–219.

Behzadi Y, Restom K, Liu J, Liu TT (2007) A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage* 37:90–101.

Belaidi AA, Bush AI (2016) Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: targets for therapeutics. *J Neurochem* 139:179–197.

Belden CM, Kahlon V, Malek-Ahmadi M, Tsai A, Sabbagh MN (2015) Clinical characterization of mild cognitive impairment as a prodrome to dementia with Lewy bodies. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 30:173–177.

Bell AJ, Sejnowski TJ (1995) An Information-Maximization Approach to Blind Separation and Blind Deconvolution. *Neural Comput* 7:1129–1159.

Benarroch EE, Schmeichel AM, Dugger BN, Sandroni P, Parisi JE, Low PA (2009) Dopamine cell loss in the periaqueductal gray in multiple system atrophy and Lewy body dementia. *Neurology* 73:106–112.

Berezki E, Francis PT, Howlett D, Pereira JB, Höglund K, Bogstedt A, Cedazo-Minguez A, Baek J-H, Hortobágyi T, Attems J, Ballard C, Aarsland D (2016) Synaptic proteins predict cognitive decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 12:1149–1158.

Beyer K (2006)  $\alpha$ -Synuclein structure, posttranslational modification and alternative splicing as aggregation enhancers. *Acta Neuropathol (Berl)* 112:237–251.

Bihan DL (2003) Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci* 4:469–480.

Binnewijzend MAA, Schoonheim MM, Sanz-Arigitia E, Wink AM, van der Flier WM, Tolboom N, Adriaanse SM, Damoiseaux JS, Scheltens P, van Berckel BNM, Barkhof F (2012) Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 33:2018–2028.

Birn RM, Diamond JB, Smith MA, Bandettini PA (2006) Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *NeuroImage* 31:1536–1548.

Blanc F, Colloby SJ, Cretin B, de Sousa PL, Demuyneck C, O'Brien JT, Martin-Hunyadi C, McKeith I, Philippi N, Taylor J-P (2016a) Grey matter atrophy in prodromal stage of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 8:31.

Blanc F, Colloby SJ, Philippi N, de Pétigny X, Jung B, Demuyneck C, Phillipps C, Anthony P, Thomas A, Bing F, Lamy J, Martin-Hunyadi C, O'Brien JT, 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:e0127396.

Blanc F, Mahmoudi R, Jonveaux T, Galmiche J, Chopard G, Cretin B, Demuyneck C, Martin-Hunyadi C, Philippi N, Sellal F, Michel J-M, Tio G, Stackfleth M, Vandel P, Magnin E, Novella J-L, Kaltenbach G, Benetos A, Sauleau EA (2017) Long-term cognitive outcome of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: dual disease is worse. *Alzheimers Res Ther* 9:47.

Blanc F, Roquet D, Noblet V, Cretin B, Lamy J, Philippi N, Sousa PL de, Demuyneck C, Bouchon A, Kremer S, Martin-Hunyadi C (2016b) Prodromal and non-prodromal dementia

with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a multimodal MRI approach. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 12:P473.

Blennow K, Vanmechelen E, Hampel H (2001) CSF total tau, A $\beta$ 42 and phosphorylated tau protein as biomarkers for Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 24:87.

Bliwise DL, Scullin MK, Trotti LM (2018) Fluctuations in cognition and alertness vary independently in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 29:83–89.

Bohnen NI, Albin RL (2011) The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res* 221:564–573.

Boly M, Tshibanda L, Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Schnakers C, Ledoux D, Boveroux P, Garweg C, Lambermont B, Phillips C, Luxen A, Moonen G, Basseti C, Maquet P, Laureys S (2009) Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient. *Hum Brain Mapp* 30:2393–2400.

Bonanni L, Franciotti R, Nobili F, Kramberger MG, Taylor J-P, Garcia-Ptacek S, Falasca NW, Famá F, Cromarty R, Onofrj M, Aarsland D, E-DLB study group (2016) EEG Markers of Dementia with Lewy Bodies: A Multicenter Cohort Study. *J Alzheimers Dis JAD* 54:1649–1657.

Bonanni L, Perfetti B, Bifulchetti S, Taylor J-P, Franciotti R, Parnetti L, Thomas A, Onofrj M (2015) Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging* 36:434–445.

Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, Ferman TJ, Roberts R, Pankratz VS, Dickson DW, Parisi J, Aakre JA, Geda YE, Knopman DS, Petersen RC, Boeve BF (2013) Risk factors for dementia with Lewy bodies: a case-control study. *Neurology* 81:833–840.

Borroni B, Premi E, Formenti A, Turrone R, Alberici A, Cottini E, Rizzetti C, Gasparotti R, Padovani A (2015) Structural and functional imaging study in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Parkinsonism Relat Disord* 21:1049–1055.

Bosboom JLW, Stoffers D, Wolters ECh, Stam CJ, Berendse HW (2008) MEG resting state functional connectivity in Parkinson's disease related dementia. *J Neural Transm* 116:193.

Boström F, Jönsson L, Minthon L, Londos E (2007a) Patients With Dementia With Lewy Bodies Have More Impaired Quality of Life Than Patients With Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 21:150.

Boström F, Jönsson L, Minthon L, Londos E (2007b) Patients with Lewy body dementia use more resources than those with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 22:713–719.

Bouchon A, Noblet V, Cretin B, Jung B, Philippi N, Heitz C, Loureiro de Sousa P, Armspach J-P, Heitz F, Blanc F (2015) Diffusion alterations in prodromal dementia with Lewy bodies. In: *Mechanisms, Clinical Strategies, and Promising Treatments of Neurodegenerative Diseases*, pp 1–1969. Nice, France. Available at: <https://www.karger.com/Article/FullText/381736> [Accessed September 28, 2019].

Bouchon A, Noblet V, Heitz F, Lamy J, Blanc F, Armspach J-P (2016) Which is the most appropriate strategy for conducting multivariate voxel-based group studies on diffusion tensors? *NeuroImage* 142:99–112.

Bougea A, Stefanis L, Paraskevas GP, Emmanouilidou E, Efthymiopoulou E, Vekrelis K, Kapaki E (2018) Neuropsychiatric symptoms and  $\alpha$ -Synuclein profile of patients with Parkinson's disease dementia, dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol* 265:2295–2301.

Bousiges O, Blanc F (2019) Diagnostic value of cerebro-spinal fluid biomarkers in dementia with lewy bodies. *Clin Chim Acta* 490:222–228.

Bousiges O, Bombois S, Schraen S, Wallon D, Quillard MM, Gabelle A, Lehmann S, Paquet C, Amar-Bouaziz E, Magnin E, Miguët-Alfonsi C, Delbeuck X, Lavaux T, Anthony P, Philippi N, Blanc F (2018) Cerebrospinal fluid Alzheimer biomarkers can be useful for discriminating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease at the prodromal stage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89:467–475.

Bousiges O, Cretin B, Lavaux T, Philippi N, Jung B, Hezard S, Heitz C, Demuynck C, Gabel A, Martin-Hunyadi C, Blanc F (2016) Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Biomarkers (Phospho-Tau 181, total-Tau, A $\beta$  42, and A $\beta$  40) in Prodromal Stage of Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *J Alzheimers Dis* 51:1069–1083.

Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24:197–211.

Bradshaw J, Saling M, Hopwood M, Anderson V, Brodtmann A (2004) Fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease is qualitatively distinct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:382–387.

Bras J et al. (2014) Genetic analysis implicates APOE, SNCA and suggests lysosomal dysfunction in the etiology of dementia with Lewy bodies. *Hum Mol Genet* 23:6139–6146.

Brass SD, Chen N, Mulkern RV, Bakshi R (2006) Magnetic Resonance Imaging of Iron Deposition in Neurological Disorders. *Top Magn Reson Imaging* 17:31.

Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, Hedden T, Andrews-Hanna JR, Sperling RA, Johnson KA (2009) Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 29:1860–1873.

Buckner RL, Vincent JL (2007) Unrest at rest: Default activity and spontaneous network correlations. *NeuroImage* 37:1091–1096.

Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, Robson J, Perry RH, Jaros E, Kalaria RN, O'Brien JT (2009) Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain* 132:195–203.

Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Firbank MJ, O'Brien JT (2006) Progression of White Matter Hyperintensities in Alzheimer Disease, Dementia With Lewy Bodies, and Parkinson Disease Dementia: A Comparison With Normal Aging. *Am J Geriatr Psychiatry* 14:842–849.

Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT (2004) Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain J Neurol* 127:791–800.

Cabeza R, Locantore JK, Anderson ND (2003) Lateralization of Prefrontal Activity during Episodic Memory Retrieval: Evidence for the Production-Monitoring Hypothesis. *J Cogn Neurosci* 15:249–259.

Cabin DE, Shimazu K, Murphy D, Cole NB, Gottschalk W, McIlwain KL, Orrison B, Chen A, Ellis CE, Paylor R, Lu B, Nussbaum RL (2002) Synaptic Vesicle Depletion Correlates with Attenuated Synaptic Responses to Prolonged Repetitive Stimulation in Mice Lacking  $\alpha$ -Synuclein. *J Neurosci* 22:8797–8807.

- Cagnin A, Bussè C, Gardini S, Jelcic N, Guzzo C, Gnoato F, Mitolo M, Ermani M, Caffarra P (2015) Clinical and Cognitive Phenotype of Mild Cognitive Impairment Evolving to Dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 5:442–449.
- Calabrese M, Magliozzi R, Ciccarelli O, Geurts JJG, Reynolds R, Martin R (2015) Exploring the origins of grey matter damage in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 16:147–158.
- Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ (2001) A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 14:140–151.
- Calhoun VD, Adalı T (2012) Multi-subject Independent Component Analysis of fMRI: A Decade of Intrinsic Networks, Default Mode, and Neurodiagnostic Discovery. *IEEE Rev Biomed Eng* 5:60–73.
- Calhoun VD, Kiehl KA, Pearlson GD (2008) Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. *Hum Brain Mapp* 29:828–838.
- Calhoun VD, Liu J, Adalı T (2009) A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. *NeuroImage* 45:S163–S172.
- Calo L, Wegrzynowicz M, Santivañez-Perez J, Grazia Spillantini M (2016) Synaptic failure and  $\alpha$ -synuclein. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 31:169–177.
- Cao M, Huang H, Peng Y, Dong Q, He Y (2016) Toward Developmental Connectomics of the Human Brain. *Front Neuroanat* 10:25.
- Carboni E, Lingor P (2015) Insights on the interaction of alpha-synuclein and metals in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Met Integr Biometal Sci* 7:395–404.
- Cauda F, Torta DME, Sacco K, D'Agata F, Geda E, Duca S, Geminiani G, Vercelli A (2013) Functional anatomy of cortical areas characterized by Von Economo neurons. *Brain Struct Funct* 218:1–20.
- Cersosimo MG (2018) Propagation of alpha-synuclein pathology from the olfactory bulb: possible role in the pathogenesis of dementia with Lewy bodies. *Cell Tissue Res* 373:233–243.
- Chandra S, Fornai F, Kwon H-B, Yazdani U, Atasoy D, Liu X, Hammer RE, Battaglia G, German DC, Castillo PE, Südhof TC (2004) Double-knockout mice for  $\alpha$ - and  $\beta$ -synucleins: Effect on synaptic functions. *Proc Natl Acad Sci* 101:14966–14971.
- Chen G, Zhang H-Y, Xie C, Chen G, Zhang Z-J, Teng G-J, Li S-J (2013) Modular reorganization of brain resting state networks and its independent validation in Alzheimer's disease patients. *Front Hum Neurosci* 7:456.
- Cheraud C, Namer I, Bund C, Philippi N, Cretin B, Anthony P, Blanc F (2017) Amyloid PET in dementia with Lewy bodies in the early stages. In: Vienna, Austria.
- Chetelat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Berkouk K, Landeau B, Lalevée C, Le Doze F, Dupuy B, Hannequin D, Baron J-C, Eustache F (2003) Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in mild cognitive impairment. *Brain J Neurol* 126:1955–1967.
- Chiang P-L, Chen H-L, Lu C-H, Chen P-C, Chen M-H, Yang I-H, Tsai N-W, Lin W-C (2017) White matter damage and systemic inflammation in Parkinson's disease. *BMC Neurosci* 18:48.

Chiba Y, Fujishiro H, Iseki E, Ota K, Kasanuki K, Hirayasu Y, Sato K (2012) Retrospective Survey of Prodromal Symptoms in Dementia with Lewy Bodies: Comparison with Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 33:273–281.

Choi B-K, Choi M-G, Kim J-Y, Yang Y, Lai Y, Kweon D-H, Lee NK, Shin Y-K (2013) Large  $\alpha$ -synuclein oligomers inhibit neuronal SNARE-mediated vesicle docking. *Proc Natl Acad Sci* 110:4087–4092.

Chuang K-H, van Gelderen P, Merkle H, Bodurka J, Ikonomidou VN, Koretsky AP, Duyn JH, Talagala SL (2008) Mapping resting-state functional connectivity using perfusion MRI. *NeuroImage* 40:1595–1605.

Chung CY, Koprach JB, Siddiqi H, Isacson O (2009) Dynamic changes in presynaptic and axonal transport proteins combined with striatal neuroinflammation precede dopaminergic neuronal loss in a rat model of AAV alpha-synucleinopathy. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 29:3365–3373.

Ciric R, Wolf DH, Power JD, Roalf DR, Baum GL, Ruparel K, Shinohara RT, Elliott MA, Eickhoff SB, Davatzikos C, Gur RC, Gur RE, Bassett DS, Satterthwaite TD (2017) Benchmarking of participant-level confound regression strategies for the control of motion artifact in studies of functional connectivity. *NeuroImage* 154:174–187.

Collerton D, Burn D, McKeith I, O'Brien J (2003) Systematic review and meta-analysis show that dementia with Lewy bodies is a visual-perceptual and attentional-executive dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 16:229–237.

Collerton D, Perry E, McKeith I (2005) Why people see things that are not there: a novel Perception and Attention Deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *Behav Brain Sci* 28:737–757; discussion 757-794.

Colloby SJ, Elder GJ, Rabee R, O'Brien JT, Taylor J-P (2017) Structural grey matter changes in the substantia innominata in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: a DARTEL-VBM study. *Int J Geriatr Psychiatry* 32:615–623.

Colloby SJ, Fenwick JD, Williams ED, Paling SM, Lobotesis K, Ballard C, McKeith I, O'Brien JT (2002) A comparison of (99m)Tc-HMPAO SPET changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using statistical parametric mapping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:615–622.

Colloby SJ, Pakrasi S, Firbank MJ, Perry EK, Piggott MA, Owens J, Wyper DJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT (2006) In vivo SPECT imaging of muscarinic acetylcholine receptors using (R,R) 123I-QNB in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *NeuroImage* 33:423–429.

Colom-Cadena M et al. (2017) Synaptic phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in dementia with Lewy bodies. *Brain J Neurol* 140:3204–3214.

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 JL, Bargalló N, Martí MJ (2015) Correlates of cerebrospinal fluid levels of oligomeric- and total- $\alpha$ -synuclein in premotor, motor and dementia stages of Parkinson's disease. *J Neurol* 262:294–306.

Cordes D, Haughton V, Carew JD, Arfanakis K, Maravilla K (2002) Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data. *Magn Reson Imaging* 20:305–317.

Court JA, Piggott MA, Lloyd S, Cookson N, Ballard CG, McKeith IG, Perry RH, Perry EK (2000) Nicotine binding in human striatum: elevation in schizophrenia and reductions in dementia

with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease and in relation to neuroleptic medication. *Neuroscience* 98:79–87.

Cousins DA, Burton EJ, Burn D, Gholkar A, McKeith IG, O'Brien JT (2003) Atrophy of the putamen in dementia with Lewy bodies but not Alzheimer's disease: an MRI study. *Neurology* 61:1191–1195.

Cousins O, Yousaf T, Wilson H, Pagano G, Politis M (2019) Molecular Imaging of Dementia With Lewy Bodies. *Int Rev Neurobiol* 144:59–93.

Crone JS, Soddu A, Höller Y, Vanhaudenhuyse A, Schurz M, Bergmann J, Schmid E, Trinka E, Laureys S, Kronbichler M (2014) Altered network properties of the fronto-parietal network and the thalamus in impaired consciousness. *NeuroImage Clin* 4:240–248.

Cummings JL (2004) Fluctuations in cognitive function in dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 3:266.

Cunningham SI, Tomasi D, Volkow ND (2017) Structural and functional connectivity of the precuneus and thalamus to the default mode network. *Hum Brain Mapp* 38:938–956.

Cyr M, Parent MJ, Mechawar N, Rosa-Neto P, Soucy J-P, Clark SD, Aghourian M, Bedard M-A (2015) Deficit in sustained attention following selective cholinergic lesion of the pedunculopontine tegmental nucleus in rat, as measured with both post-mortem immunocytochemistry and in vivo PET imaging with [<sup>18</sup>F]fluoroethoxybenzovesamicol. *Behav Brain Res* 278:107–114.

Damoiseaux JS, Prater KE, Miller BL, Greicius MD (2012) Functional connectivity tracks clinical deterioration in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 33:828.e19-828.e30.

Damoiseaux JS, Smith SM, Witter MP, Sanz-Arigita EJ, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Zarei M, Rombouts SARB (2009) White matter tract integrity in aging and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 30:1051–1059.

Dauwan M, van Dellen E, van Boxtel L, van Straaten ECW, de Waal H, Lemstra AW, Gouw AA, van der Flier WM, Scheltens P, Sommer IE, Stam CJ (2016) EEG-directed connectivity from posterior brain regions is decreased in dementia with Lewy bodies: a comparison with Alzheimer's disease and controls. *Neurobiol Aging* 41:122–129.

Day M, Wang Z, Ding J, An X, Ingham CA, Shering AF, Wokosin D, Ilijic E, Sun Z, Sampson AR, Mugnaini E, Deutch AY, Sesack SR, Arbuthnott GW, Surmeier DJ (2006) Selective elimination of glutamatergic synapses on striatopallidal neurons in Parkinson disease models. *Nat Neurosci* 9:251–259.

Delli Pizzi S, Franciotti R, Taylor J-P, Esposito R, Tartaro A, Thomas A, Onofri M, Bonanni L (2015a) Structural Connectivity is Differently Altered in Dementia with Lewy Body and Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci* 7:208.

Delli Pizzi S, Franciotti R, Taylor J-P, Thomas A, Tartaro A, Onofri M, Bonanni L (2015b) Thalamic Involvement in Fluctuating Cognition in Dementia with Lewy Bodies: Magnetic Resonance Evidences. *Cereb Cortex N Y N 1991* 25:3682–3689.

Delmaire C, Krainik A, Lethuc V, Reyns N, Duffau H, Capelle L, Lehericy S (2007) [Functional magnetic resonance imaging: physiopathology, techniques and applications]. *J Radiol* 88:497–509.

Denis A, Dietemann S, Noirod C, Andryszak P, Trombetta S, Frisoni GB, Mainta I, Garibotto V (2017) Guide à la lecture et interprétation de l'imagerie PET des plaques amyloïdes. *Médecine Nucl* 41:299–306.

Desplats P, Lee H-J, Bae E-J, Patrick C, Rockenstein E, Crews L, Spencer B, Masliah E, Lee S-J (2009) Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:13010–13015.

Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, Hardy J, Leverenz JB, Del Tredici K, Wszolek ZK, Litvan I (2009) Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 8:1150–1157.

Dillen KNH, Jacobs HIL, Kukulja J, Richter N, von Reutern B, Onur ÖA, Langen K-J, Fink GR (2017) Functional Disintegration of the Default Mode Network in Prodromal Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD* 59:169–187.

Ditter SM, Mirra SS (1987) Neuropathologic and clinical features of Parkinson's disease in Alzheimer's disease patients. *Neurology* 37:754–760.

Donaghy PC, Barnett N, Olsen K, Taylor J-P, McKeith IG, O'Brien JT, Thomas AJ (2017) Symptoms associated with Lewy body disease in mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 32:1163–1171.

Donaghy PC, Firbank MJ, Thomas AJ, Lloyd J, Petrides G, Barnett N, Olsen K, O'Brien JT (2018a) Clinical and imaging correlates of amyloid deposition in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 33:1130-1138.

Donaghy PC, O'Brien JT, Thomas AJ (2015) Prodromal dementia with Lewy bodies. *Psychol Med* 45:259–268.

Donaghy PC, Taylor J-P, O'Brien JT, Barnett N, Olsen K, Colloby SJ, Lloyd J, Petrides G, McKeith IG, Thomas AJ (2018b) Neuropsychiatric symptoms and cognitive profile in mild cognitive impairment with Lewy bodies. *Psychol Med* 48:2384–2390.

Dosenbach NUF, Fair DA, Cohen AL, Schlaggar BL, Petersen SE (2008) A dual-networks architecture of top-down control. *Trends Cogn Sci* 12:99–105.

Draganski B, Ashburner J, Hutton C, Kherif F, Frackowiak RSJ, Helms G, Weiskopf N (2011) Regional specificity of MRI contrast parameter changes in normal ageing revealed by voxel-based quantification (VBQ). *NeuroImage* 55:1423–1434.

Du G, Liu T, Lewis MM, Kong L, Wang Y, Connor J, Mailman RB, Huang X (2016) Quantitative susceptibility mapping of the midbrain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 31:317–324.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6:734–746.

Duffy PE, Tennyson VM (1965) Phase and Electron Microscopic Observations of Lewy Bodies and Melanin Granules in the Substantia Nigra and Locus Caeruleus in Parkinson's Disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 24:398–414.

Dugger BN, Murray ME, Boeve BF, Parisi JE, Benarroch EE, Ferman TJ, Dickson DW (2012) Neuropathological analysis of brainstem cholinergic and catecholaminergic nuclei in relation to rapid eye movement (REM) sleep behaviour disorder. *Neuropathol Appl Neurobiol* 38:142–152.

Eberling JL, Dave KD, Frasier MA (2013)  $\alpha$ -synuclein imaging: a critical need for Parkinson's disease research. *J Park Dis* 3:565–567.

Edison P, Ahmed I, Fan Z, Hinz R, Gelosa G, Ray Chaudhuri K, Walker Z, Turkheimer FE, Brooks DJ (2013) Microglia, Amyloid, and Glucose Metabolism in Parkinson's Disease with and without Dementia. *Neuropsychopharmacology* 38:938–949.

Edison P, Rowe CC, Rinne JO, Ng S, Ahmed I, Kemppainen N, Villemagne VL, O'Keefe G, Någren K, Chaudhury KR, Masters CL, Brooks DJ (2008) Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C]PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:1331–1338.

Edwards KR, Hershey L, Wray L, Bednarczyk EM, Lichter D, Farlow M, Johnson S (2004) Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 12-week interim analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17 Suppl 1:40–48.

Engedal K, Snaedal J, Hoegh P, Jelic V, Bo Andersen B, Naik M, Wahlund L-O, Oeksengaard A-R (2015) Quantitative EEG Applying the Statistical Recognition Pattern Method: A Useful Tool in Dementia Diagnostic Workup. *Dement Geriatr Cogn Disord* 40:1–12.

Erskine D, Ding J, Thomas AJ, Kaganovich A, Khundakar AA, Hanson PS, Taylor J-P, McKeith IG, Attems J, Cookson MR, Morris CM (2018) Molecular changes in the absence of severe pathology in the pulvinar in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 33:982–991.

Erskine D, Thomas AJ, Attems J, Taylor J-P, McKeith IG, Morris CM, Khundakar AA (2017) Specific patterns of neuronal loss in the pulvinar nucleus in dementia with lewy bodies. *Mov Disord* 32:414–422.

Escandon A, Al-Hammadi N, Galvin JE (2010) Effect of cognitive fluctuation on neuropsychological performance in aging and dementia. *Neurology* 74:210–217.

Eusebi P, Giannandrea D, Biscetti L, Abraha I, Chiasserini D, Orso M, Calabresi P, Parnetti L (2017) Diagnostic utility of cerebrospinal fluid  $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 32:1389–1400.

Eustache P (2015) Evaluation par IRM multimodale des modifications cérébrales chez des patients Alzheimer à un stade prodromique. Optimisation de la relaxométrie T2\* par IRM. Thèse d'imagerie médicale, Université Toulouse 3 Paul Sabatier.

Faillenot I (2014) Faire parler les images IRM: protocoles, prétraitements et statistiques. *Douleur Analgésie* 27:4–12.

Fan Z, Aman Y, Ahmed I, Chetelat G, Landeau B, Ray Chaudhuri K, Brooks DJ, Edison P (2015) Influence of microglial activation on neuronal function in Alzheimer's and Parkinson's disease dementia. *Alzheimers Dement* 11:608-621.e7.

Fathy YY, Jonker AJ, Oudejans E, Jong FJJ de, Dam A-MW van, Rozemuller AJM, Berg WDJ van de (2019) Differential insular cortex subregional vulnerability to  $\alpha$ -synuclein pathology in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 45:262–277.

Ferman TJ et al. (2011) Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 77:875–882.

Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Knopman D, Graff-Radford N, Parisi J, Dickson DW (2004) DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology* 62:181–187.

Ferman TJ, Smith GE, Dickson DW, Graff-Radford NR, Lin S-C, Wszolek Z, Van Gerpen JA, Uitti R, Knopman DS, Petersen RC, Parisi JE, Silber MH, Boeve BF (2014) Abnormal daytime

sleepiness in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease using the Multiple Sleep Latency Test. *Alzheimers Res Ther* 6:76.

Ferman TJ, Smith GE, Kantarci K, Boeve BF, Pankratz VS, Dickson DW, Graff-Radford NR, Wszolek Z, Van Gerpen J, Uitti R, Pedraza O, Murray ME, Aakre J, Parisi J, Knopman DS, Petersen RC (2013) Nonamnesic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology* 81:2032–2038.

Fernández-Espejo D, Soddu A, Cruse D, Palacios EM, Junque C, Vanhaudenhuyse A, Rivas E, Newcombe V, Menon DK, Pickard JD, Laureys S, Owen AM (2012) A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness. *Ann Neurol* 72:335–343.

Firbank MJ, Watson R, Mak E, Aribisala B, Barber R, Colloby SJ, He J, Blamire AM, O'Brien JT (2016) Longitudinal diffusion tensor imaging in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 24:76–80.

Førland MG, Tysnes O-B, Aarsland D, Maple-Grødem J, Pedersen KF, Alves G, Lange J (2019) The value of cerebrospinal fluid  $\alpha$ -synuclein and the tau/ $\alpha$ -synuclein ratio for diagnosis of neurodegenerative disorders with Lewy pathology.

Fornito A, Zalesky A, Breakspear M (2015) The connectomics of brain disorders. *Nat Rev Neurosci* 16:159–172.

FORNO L (1993) Lewy bodies and aging: Relation to Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neurodegeneration* 2:19–24.

Franciotti R, Falasca NW, Bonanni L, Anzellotti F, Maruotti V, Comani S, Thomas A, Tartaro A, Taylor J-P, Onofri M (2013) Default network is not hypoactive in dementia with fluctuating cognition: an Alzheimer disease/dementia with Lewy bodies comparison. *Neurobiol Aging* 34:1148–1158.

Francis PT (2009) Biochemical and pathological correlates of cognitive and behavioural change in DLB/PDD. *J Neurol* 256 Suppl 3:280–285.

Friston Karl John, Frith Christopher Donald, Frackowiak R. S. J. (1993b) Principal component analysis learning algorithms: a neurobiological analysis. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 254:47–54.

Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RSJ (1993a) Functional Connectivity: The Principal-Component Analysis of Large (PET) Data Sets. *J Cereb Blood Flow Metab* 13:5–14.

Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline J-P, Frith CD, Frackowiak RSJ (1994) Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2:189–210.

Fujimi K, Sasaki K, Noda K, Wakisaka Y, Tanizaki Y, Matsui Y, Sekita A, Iida M, Kiyohara Y, Kanba S, Iwaki T (2008) Clinicopathological Outline of Dementia with Lewy Bodies Applying the Revised Criteria: The Hisayama Study. *Brain Pathol* 18:317–325.

Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, Kasanuki K, Chiba Y, Ota K, Murayama N, Sato K (2013) Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges. *Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc* 13:128–138.

Fujishiro H, Nakamura S, Sato K, Iseki E (2015) Prodromal dementia with Lewy bodies. *Geriatr Gerontol Int* 15:817–826.

Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, Kawashima A, Masliah E, Goldberg MS, Shen J, Takio K, Iwatsubo T (2002)  $\alpha$ -Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nat Cell Biol* 4:160.

Fukui T, Oowan Y, Yamazaki T, Kinno R (2013) Prevalence and clinical implication of microbleeds in dementia with lewy bodies in comparison with microbleeds in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 3:148–160.

Galvin JE, Duda JE, Kaufer DI, Lippa CF, Taylor A, Zarit SH (2010) Lewy body dementia: The caregiver experience of clinical care. *Parkinsonism Relat Disord* 16:388–392.

Galvin JE, Pollack J, Morris JC (2006) Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology* 67:1605–1611.

Galvin JE, Price JL, Yan Z, Morris JC, Sheline YI (2011) Resting bold fMRI differentiates dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology* 76:1797–1803.

Gargouri F (2017) Etude de la connectivité fonctionnelle dans les pathologies de mouvement de Parkinson et de Huntington en utilisant l'approche par graine et la théorie des graphes.

Garn H, Coronel C, Waser M, Caravias G, Ransmayr G (2017) Differential diagnosis between patients with probable Alzheimer's disease, Parkinson's disease dementia, or dementia with Lewy bodies and frontotemporal dementia, behavioral variant, using quantitative electroencephalographic features. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 124:569–581.

Gazzina S, Premi E, Turrone R, Acosta-Cabronero J, Rizzetti MC, Cotelli MS, Gasparotti R, Padovani A, Borroni B (2016) Subcortical matter in the  $\alpha$ -synucleinopathies spectrum: an MRI pilot study. *J Neurol* 263:1575–1582.

Geiger JT, Ding J, Crain B, Pletnikova O, Letson C, Dawson TM, Rosenthal LS, Pantelyat A, Gibbs JR, Albert MS, Hernandez DG, Hillis AE, Stone DJ, Singleton AB, North American Brain Expression Consortium, Hardy JA, Troncoso JC, Scholz SW (2016) Next-generation sequencing reveals substantial genetic contribution to dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Dis* 94:55–62.

Gelman N, Gorell JM, Barker PB, Savage RM, Spickler EM, Windham JP, Knight RA (1999) MR Imaging of Human Brain at 3.0 T: Preliminary Report on Transverse Relaxation Rates and Relation to Estimated Iron Content. *Radiology* 210:759–767.

Genc S, Steward CE, Malpas CB, Velakoulis D, O'Brien TJ, Desmond PM (2016) Short-term white matter alterations in Alzheimer's disease characterized by diffusion tensor imaging. *J Magn Reson Imaging* 43:627–634.

Ghosh D, Mehra S, Sahay S, Singh PK, Maji SK (2017)  $\alpha$ -synuclein aggregation and its modulation. *Int J Biol Macromol* 100:37–54.

Giasson BI, Duda JE, Murray IV, Chen Q, Souza JM, Hurtig HI, Ischiropoulos H, Trojanowski JQ, Lee VM (2000) Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective alpha-synuclein nitration in synucleinopathy lesions. *Science* 290:985–989.

Gibb WR, Esiri MM, Lees AJ (1987) Clinical and pathological features of diffuse cortical Lewy body disease (Lewy body dementia). *Brain J Neurol* 110 (Pt 5):1131–1153.

Giraldo-Chica M, Woodward ND (2017) Review of thalamocortical resting-state fMRI studies in schizophrenia. *Schizophr Res* 180:58–63.

Glover GH (1999) Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. *NeuroImage* 9:416–429.

Gmitterová K, Gawinecka J, Llorens F, Varges D, Valkovič P, Zerr I (2018) Cerebrospinal fluid markers analysis in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*.

Goldberg MS, Lansbury PT (2000) Is there a cause-and-effect relationship between alpha-synuclein fibrillization and Parkinson's disease? *Nat Cell Biol* 2:E115-119.

Goldman JE, Yen SH, Chiu FC, Peress NS (1983) Lewy bodies of Parkinson's disease contain neurofilament antigens. *Science* 221:1082–1084.

Gómez-Tortosa E, Gonzalo I, Fanjul S, Sainz MJ, Cantarero S, Cemillán C, Yébenes JG, Ser T del (2003) Cerebrospinal Fluid Markers in Dementia With Lewy Bodies Compared With Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 60:1218–1222.

Gomperts SN, Locascio JJ, Makaretz SJ, Schultz A, Caso C, Vasdev N, Sperling R, Growdon JH, Dickerson BC, Johnson K (2016) Tau Positron Emission Tomographic Imaging in the Lewy Body Diseases. *JAMA Neurol* 73:1334–1341.

Gomperts SN, Locascio JJ, Rentz D, Santarlasci A, Marquie M, Johnson KA, Growdon JH (2013) Amyloid is linked to cognitive decline in patients with Parkinson disease without dementia. *Neurology* 80:85–91.

Gomperts SN, Rentz DM, Moran E, Becker JA, Locascio JJ, Klunk WE, Mathis CA, Elmaleh DR, Shoup T, Fischman AJ, Hyman BT, Growdon JH, Johnson KA (2008) Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology* 71:903–910.

Gore JC (2003) Principles and practice of functional MRI of the human brain. *J Clin Invest* 112:4–9.

Gosavi N, Lee H-J, Lee JS, Patel S, Lee S-J (2002) Golgi Fragmentation Occurs in the Cells with Prefibrillar  $\alpha$ -Synuclein Aggregates and Precedes the Formation of Fibrillar Inclusion. *J Biol Chem* 277:48984–48992.

Goulden N, Khusnulina A, Davis NJ, Bracewell RM, Bokde AL, McNulty JP, Mullins PG (2014) The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: replication from DCM. *NeuroImage* 99:180–190.

Goutte C, Toft P, Rostrup E, Nielsen FÅ, Hansen LK (1999) On Clustering fMRI Time Series. *NeuroImage* 9:298–310.

Graff-Radford J, Boeve BF, Murray M, Ferman TJ, Tosakulwong N, Lesnick TG, Maroney-Smith M, Senjem ML, Gunter J, Smith GE, Knopman DS, Jack CR, Dickson DW, Petersen RC, Kantarci K (2014a) Regional Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Patterns in Dementia with Lewy Bodies. *Neurobiol Aging* 35:1483–1490.

Graff-Radford J, Kantarci K (2013) Magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 9:687–696.

Graff-Radford J, Murray ME, Lowe VJ, Boeve BF, Ferman TJ, Przybelski SA, Lesnick TG, Senjem ML, Gunter JL, Smith GE, Knopman DS, Jack CR, Dickson DW, Petersen RC, Kantarci K (2014b) Dementia with Lewy bodies: basis of cingulate island sign. *Neurology* 83:801–809.

Greenfield JG, Bosanquet FD (1953) The brainstem lesions in parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 16:213–226.

Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V (2004) Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:4637–4642.

Greve DN (2011) An Absolute Beginner's Guide to Surface- and Voxel-based Morphometric Analysis. In, pp 7–13. Montréal, Québec, Canada.

Grothe MJ, Schuster C, Bauer F, Heinsen H, Prudlo J, Teipel SJ (2014) Atrophy of the cholinergic basal forebrain in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease dementia. *J Neurol* 261:1939–1948.

Gu X-L, Long C-X, Sun L, Xie C, Lin X, Cai H (2010) Astrocytic expression of Parkinson's disease-related A53T  $\alpha$ -synuclein causes neurodegeneration in mice. *Mol Brain* 3:12.

Guerreiro R et al. (2018) Investigating the genetic architecture of dementia with Lewy bodies: a two-stage genome-wide association study. *Lancet Neurol* 17:64–74.

Gungor I, Sarro L, Graff-Radford J, Zuk SM, Tosakulwong N, Przybelski SA, Lesnick T, Boeve BF, Ferman TJ, Smith GE, Knopman DS, Filippi M, Petersen RC, Jack CR, Kantarci K (2015) Frequency and topography of cerebral microbleeds in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 21:1101–1104.

Haider L, Simeonidou C, Steinberger G, Hametner S, Grigoriadis N, Deretzi G, Kovacs GG, Kutzelnigg A, Lassmann H, Frischer JM (2014) Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85:1386–1395.

Hall S, Öhrfelt A, Constantinescu R, Andreasson U, Surova Y, Bostrom F, Nilsson C, Widner H, Decraemer H, Nägga K, Minthon L, Londos E, Vanmechelen E, Holmberg B, Zetterberg H, Blennow K, Hansson O (2012) Accuracy of a Panel of 5 Cerebrospinal Fluid Biomarkers in the Differential Diagnosis of Patients With Dementia and/or Parkinsonian Disorders. *Arch Neurol* 69:1445–1452.

Hansen L, Salmon D, Galasko D, Masliah E, Katzman R, DeTeresa R, Thal L, Pay MM, Hofstetter R, Klauber M (1990) The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. *Neurology* 40:1–8.

Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T, Koizumi K, Abe K (2006) Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using Mini-Mental State Examination and brain perfusion SPECT. *J Neurol Sci* 250:97–102.

Harper L, Bouwman F, Burton EJ, Barkhof F, Scheltens P, O'Brien JT, Fox NC, Ridgway GR, Schott JM (2017) Patterns of atrophy in pathologically confirmed dementias: a voxelwise analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88:908–916.

Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, Scheltens P, O'Brien JT, Bouwman F, Burton EJ, Rohrer JD, Fox NC, Ridgway GR, Schott JM (2016) MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain* 139:1211–1225.

Hashimoto M, Manabe Y, Mori E, Hirono N, Kosaka K, Ikeda M (2014) [Content validity and inter-rater reliability of the Cognitive Fluctuation Inventory]. *Brain Nerve Shinkei Kenkyu No Shinpo* 66:175–183.

Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H (2007) Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 33:599–614.

Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H (2009) Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. *Ann N Y Acad Sci* 1170:615–622.

- He N, Ling H, Ding B, Huang J, Zhang Y, Zhang Z, Liu C, Chen K, Yan F (2015) Region-specific disturbed iron distribution in early idiopathic Parkinson's disease measured by quantitative susceptibility mapping. *Hum Brain Mapp* 36:4407–4420.
- Heitz C, Noblet V, Cretin B, Philippi N, Kremer L, Stackfleth M, Hubele F, Armspach JP, Namer I, Blanc F (2015) Neural correlates of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther* 7:6.
- Hellyer PJ, Shanahan M, Scott G, Wise RJS, Sharp DJ, Leech R (2014) The Control of Global Brain Dynamics: Opposing Actions of Frontoparietal Control and Default Mode Networks on Attention. *J Neurosci* 34:451–461.
- Henderson JM, Pell M, O'Sullivan DJ, McCusker EA, Fung VSC, Hedges P, Halliday GM (2002) Postmortem analysis of bilateral subthalamic electrode implants in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 17:133–137.
- Henstridge CM, Pickett E, Spires-Jones TL (2016) Synaptic pathology: A shared mechanism in neurological disease. *Ageing Res Rev* 28:72–84.
- Hepp DH, Vergoossen DLE, Huisman E, Lemstra AW, Berendse HW, Rozemuller AJ, Foncke EMJ, van de Berg WDJ (2016) Distribution and Load of Amyloid- $\beta$  Pathology in Parkinson Disease and Dementia with Lewy Bodies. *J Neuropathol Exp Neurol* 75:936–945.
- Heuvel M van den, Mandl R, Pol HH (2008) Normalized Cut Group Clustering of Resting-State fMRI Data. *PLOS ONE* 3:e2001.
- Hodgson T, Chamberlain M, Parris B, James M, Gutowski N, Husain M, Kennard C (2007) The role of the ventrolateral frontal cortex in inhibitory oculomotor control. *Brain J Neurol* 130:1525–1537.
- Hoenen C, Gustin A, Birck C, Kirchmeyer M, Beaume N, Felten P, Grandbarbe L, Heuschling P, Heurtaux T (2016) Alpha-Synuclein Proteins Promote Pro-Inflammatory Cascades in Microglia: Stronger Effects of the A53T Mutant. *PLOS ONE* 11:e0162717.
- Hu XS, Okamura N, Arai H, Higuchi M, Matsui T, Tashiro M, Shinkawa M, Itoh M, Ido T, Sasaki H (2000) 18F-fluorodopa PET study of striatal dopamine uptake in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 55:1575–1577.
- Huang W, Alexander GE, Chang L, Shetty HU, Krasuski JS, Rapoport SI, Schapiro MB (2001) Brain metabolite concentration and dementia severity in Alzheimer's disease: a (1)H MRS study. *Neurology* 57:626–632.
- Iizuka T, Kameyama M (2016) Cingulate island sign on FDG-PET is associated with medial temporal lobe atrophy in dementia with Lewy bodies. *Ann Nucl Med* 30:421–429.
- Jellinger KA (2003) Prevalence of vascular lesions in Dementia with Lewy Bodies. A postmortem study. *J Neural Transm* 110:771–778.
- Jellinger KA (2004) Lewy body-related  $\alpha$ -synucleinopathy in the aged human brain. *J Neural Transm* 111:1219–1235.
- Jellinger KA (2010) Prevalence and Impact of Cerebrovascular Lesions in Alzheimer and Lewy Body Diseases. *Neurodegener Dis* 7:112–115.
- Jellinger KA, Attems J (2011) Prevalence and pathology of dementia with Lewy bodies in the oldest old: a comparison with other dementing disorders. *Dement Geriatr Cogn Disord* 31:309–316.

Jenco JM, Rawlingson A, Daniels B, Morris AJ (1998) Regulation of phospholipase D2: selective inhibition of mammalian phospholipase D isoenzymes by alpha- and beta-synucleins. *Biochemistry* 37:4901–4909.

Jennum P, Christensen JA, Zoetmulder M (2016) Neurophysiological basis of rapid eye movement sleep behavior disorder: informing future drug development. *Nat Sci Sleep* 8:107–120.

Jiang H, Wang J, Rogers J, Xie J (2017) Brain Iron Metabolism Dysfunction in Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol* 54:3078–3101.

Joachim CL, Morris JH, Selkoe DJ (1988) Clinically diagnosed Alzheimer's disease: autopsy results in 150 cases. *Ann Neurol* 24:50–56.

Joki H, Higashiyama Y, Nakae Y, Kugimoto C, Doi H, Kimura K, Kishida H, Ueda N, Nakano T, Takahashi T, Koyano S, Takeuchi H, Tanaka F (2018) White matter hyperintensities on MRI in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease with dementia, and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 385:99–104.

Jones DT, Knopman DS, Gunter JL, Graff-Radford J, Vemuri P, Boeve BF, Petersen RC, Weiner MW, Jack CR, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2016) Cascading network failure across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain J Neurol* 139:547–562.

Jones DT, Machulda MM, Vemuri P, McDade EM, Zeng G, Senjem ML, Gunter JL, Przybelski SA, Avula RT, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, Jack CR (2011) Age-related changes in the default mode network are more advanced in Alzheimer disease. *Neurology* 77:1524–1531.

Jutras J-D, Wachowicz K, Zanche ND (2016) Analytical corrections of banding artifacts in driven equilibrium single pulse observation of T2 (DESPOT2). *Magn Reson Med* 76:1790–1804.

Jutten C (1987) Calcul neuromimétique et traitement du signal: analyse en composantes indépendantes.

Kaerst L, Kuhlmann A, Wedekind D, Stoeck K, Lange P, Zerr I (2014) Using Cerebrospinal Fluid Marker Profiles in Clinical Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies, Parkinson's Disease, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 38:63–73.

Kai T, Asai Y, Sakuma K, Koeda T, Nakashima K (2005) Quantitative electroencephalogram analysis in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 237:89–95.

Kantarci K, Avula R, Senjem ML, Samikoglu AR, Zhang B, Weigand SD, Przybelski SA, Edmonson HA, Vemuri P, Knopman DS, Ferman TJ, Boeve BF, Petersen RC, Jack CR (2010) Dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease: neurodegenerative patterns characterized by DTI. *Neurology* 74:1814–1821.

Kantarci K, Ferman TJ, Boeve BF, Weigand SD, Przybelski S, Vemuri P, Murray ME, Murray MM, Senjem ML, Smith GE, Knopman DS, Petersen RC, Jack CR, Parisi JE, Dickson DW (2012a) Focal atrophy on MRI and neuropathologic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 79:553–560.

Kantarci K, Jack CR, Xu YC, Campeau NG, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Kokmen E, Tangalos EG, Petersen RC (2000) Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A 1H MRS study. *Neurology* 55:210–217.

Kantarci K, Lowe VJ, Boeve BF, Senjem ML, Tosakulwong N, Lesnick TG, Spsychalla AJ, Gunter JL, Fields JA, Graff-Radford J, Ferman TJ, Jones DT, Murray ME, Knopman DS, Jack

CR, Petersen RC (2017a) AV-1451 tau and  $\beta$ -amyloid positron emission tomography imaging in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol* 81:58–67.

Kantarci K, Lowe VJ, Boeve BF, Weigand SD, Senjem ML, Przybelski SA, Dickson DW, Parisi JE, Knopman DS, Smith GE, Ferman TJ, Petersen RC, Jack CR (2012b) Multimodality imaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging* 33:2091–2105.

Kantarci K, Murray ME, Schwarz CG, Reid RI, Przybelski SA, Lesnick T, Zuk SM, Raman MR, Senjem ML, Gunter JL, Boeve BF, Knopman DS, Parisi JE, Petersen RC, Jack CR, Dickson DW (2017b) White-matter integrity on DTI and the pathologic staging of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 56:172–179.

Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Tang-Wai DF, O'Brien PC, Weigand SD, Edland SD, Smith GE, Ivnik RJ, Ferman TJ, Tangalos EG, Jack CR (2004) 1H MR spectroscopy in common dementias. *Neurology* 63:1393–1398.

Kapaki E, Paraskevas GP, Emmanouilidou E, Vekrellis K (2013) The diagnostic value of CSF  $\alpha$ -synuclein in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies vs. normal subjects and patients with Alzheimer's disease. *PloS One* 8:e81654.

Kaufer DI, Tröster AI (2008) Chapter 29 Neuropsychology of dementia with Lewy bodies. In: *Handbook of Clinical Neurology*, pp 549–566 Neuropsychology and Behavioral Neurology. Elsevier.

Kazui H, Adachi H, Kanemoto H, Yoshiyama K, Wada T, Tokumasu Nomura K, Tanaka T, Ikeda M (2017) Effects of donepezil on sleep disturbances in patients with dementia with Lewy bodies: An open-label study with actigraphy. *Psychiatry Res* 251:312–318.

Kemp J, Philippi N, Phillipps C, Botzung A, Blanc F (2017a) Profil cognitif au stade prodromal de la maladie à corps de Lewy. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil* 15:434–442.

Kemp J, Philippi N, Phillipps C, Demuynck C, Albasser T, Martin-Hunyadi C, Schmidt-Mutter C, Cretin B, Blanc F (2017b) Cognitive profile in prodromal dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther* 9:19.

Kenny ER, Blamire AM, Firbank MJ, O'Brien JT (2012) Functional connectivity in cortical regions in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Brain* 135:569–581.

Kenny ER, O'Brien JT, Firbank MJ, Blamire AM (2013) Subcortical connectivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 203:209–214.

Kim HJ, Kim SJ, Kim HS, Choi CG, Kim N, Han S, Jang EH, Chung SJ, Lee CS (2013) Alterations of mean diffusivity in brain white matter and deep gray matter in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 550:64–68.

Kim SW, Chung SJ, Oh Y-S, Yoon JH, Sunwoo MK, Hong JY, Kim J-S, Lee PH (2015) Cerebral Microbleeds in Patients with Dementia with Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *AJNR Am J Neuroradiol* 36:1642–1647.

Kimura F, Fukuda M, Tsumoto T (1999) Acetylcholine suppresses the spread of excitation in the visual cortex revealed by optical recording: possible differential effect depending on the source of input. *Eur J Neurosci* 11:3597–3609.

King E, O'Brien JT, Donaghy P, Morris C, Barnett N, Olsen K, Martin-Ruiz C, Taylor J-P, Thomas AJ (2018) Peripheral inflammation in prodromal Alzheimer's and Lewy body dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89:339–345.

Klein JC, Eggers C, Kalbe E, Weisenbach S, Hohmann C, Vollmar S, Baudrexel S, Diederich NJ, Heiss WD, Hilker R (2010) Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology* 74:885–892.

Klinkenberg I, Sambeth A, Blokland A (2011) Acetylcholine and attention. *Behav Brain Res* 221:430–442.

Knight R, Khondoker M, Magill N, Stewart R, Landau S (2018) A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine in Treating the Cognitive Symptoms of Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 45:131–151.

Kobeleva X, Firbank M, Peraza L, Gallagher P, Thomas A, Burn DJ, O'Brien J, Taylor J-P (2017) Divergent functional connectivity during attentional processing in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 92:8–18.

Koeppel RA, Gilman S, Junck L, Wernette K, Frey KA (2008) Differentiating Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with (+)-[11C]dihydrotetabenazine positron emission tomography. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 4:S67-76.

Kolbeinsson H, Jónsson A (1993) Delirium and dementia in acute medical admissions of elderly patients in Iceland. *Acta Psychiatr Scand* 87:123–127.

Koopman K, Le Bastard N, Martin J-J, Nagels G, De Deyn PP, Engelborghs S (2009) Improved discrimination of autopsy-confirmed Alzheimer's disease (AD) from non-AD dementias using CSF P-tau(181P). *Neurochem Int* 55:214–218.

Kordower JH, Dodiya HB, Kordower AM, Terpstra B, Paumier K, Madhavan L, Sortwell C, Steece-Collier K, Collier TJ (2011) Transfer of host-derived alpha synuclein to grafted dopaminergic neurons in rat. *Neurobiol Dis* 43:552–557.

Kosaka K (1978) Lewy bodies in cerebral cortex. Report of three cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 42:127–134.

Kosaka K, Iseki E, Odawara T, Yamamoto T (1996) Cerebral type of Lewy body disease. *Neuropathology* 16:32–35.

Kosaka K, Oyanagi S, Matsushita M, Hori A (1976) Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 36:221–233.

Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H (1984) Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new disease? *Clin Neuropathol* 3:185–192.

Kotagal V, Müller MLTM, Kaufer DI, Koeppe RA, Bohnen NI (2012) Thalamic cholinergic innervation is spared in Alzheimer disease compared to parkinsonian disorders. *Neurosci Lett* 514:169–172.

Kotzbauer PT, Tu Z, Mach RH (2017) Current status of the development of PET radiotracers for imaging alpha synuclein aggregates in Lewy bodies and Lewy neurites. *Clin Transl Imaging* 5:3–14.

Kramer ML, Schulz-Schaeffer WJ (2007) Presynaptic alpha-synuclein aggregates, not Lewy bodies, cause neurodegeneration in dementia with Lewy bodies. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 27:1405–1410.

Krings T, Schreckenberger M, Rohde V, Foltys H, Spetzger U, Sabri O, Reinges MHT, Kemeny S, Meyer PT, Möller-Hartmann W, Korinth M, Gilsbach JM, Buell U, Thron A (2001)

Metabolic and electrophysiological validation of functional MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:762–771.

Krüger R, Kuhn W, Müller T, Voitalla D, Graeber M, Kösel S, Przuntek H, Epplen JT, Schöls L, Riess O (1998) Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 18:106–108.

Kumar R, Chavez AS, Macey PM, Woo MA, Harper RM (2013) Brain axial and radial diffusivity changes with age and gender in healthy adults. *Brain Res* 1512:22–36.

Kuzuhara S, Mori H, Izumiyama N, Yoshimura M, Ihara Y (1988) Lewy bodies are ubiquitinated. *Acta Neuropathol (Berl)* 75:345–353.

Langkammer C, Pirpamer L, Seiler S, Deistung A, Schweser F, Franthal S, Homayoon N, Katschnig-Winter P, Koegl-Wallner M, Pendl T, Stoegerer EM, Wenzel K, Fazekas F, Ropele S, Reichenbach JR, Schmidt R, Schwingenschuh P (2016) Quantitative Susceptibility Mapping in Parkinson's Disease. *PLOS ONE* 11:e0162460.

Le Bihan D, Mangin J-F, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H (2001) Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 13:534–546.

Lee DR, McKeith I, Mosimann U, Ghosh-Nodial A, Grayson L, Wilson B, Thomas AJ (2014a) The Dementia Cognitive Fluctuation Scale, a New Psychometric Test for Clinicians to Identify Cognitive Fluctuations in People with Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 22:926–935.

Lee DR, McKeith I, Mosimann U, Ghosh-Nodyal A, Thomas AJ (2013) Examining carer stress in dementia: the role of subtype diagnosis and neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* 28:135–141.

Lee H-J, Bae E-J, Lee S-J (2014b) Extracellular  $\alpha$ -synuclein—a novel and crucial factor in Lewy body diseases. *Nat Rev Neurol* 10:92–98.

Lee H-J, Suk J-E, Bae E-J, Lee S-J (2008) Clearance and deposition of extracellular alpha-synuclein aggregates in microglia. *Biochem Biophys Res Commun* 372:423–428.

Lee I-S, Preissl H, Enck P (2017a) How to Perform and Interpret Functional Magnetic Resonance Imaging Studies in Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 23:197–207.

Lee JE, Park B, Song SK, Sohn YH, Park H-J, Lee PH (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 Off J Mov Disord Soc* 25:28–34.

Lee P, Ryoo H, Park J, Jeong Y, Initiative ADN (2017b) Morphological and Microstructural Changes of the Hippocampus in Early MCI: A Study Utilizing the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Database. *J Clin Neurol* 13:144–154.

Lee SH, Cho H, Choi JY, Lee JH, Ryu YH, Lee MS, Lyoo CH (2018) Distinct patterns of amyloid-dependent tau accumulation in Lewy body diseases. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 33:262–272.

Levigoureux E (2015) Vers l'imagerie in vivo de l'alpha-synucléine. Available at: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01289089>.

Li W, Antuono PG, Xie C, Chen G, Jones JL, Ward BD, Franczak MB, Goveas JS, Li S-J (2012) Changes in regional cerebral blood flow and functional connectivity in the cholinergic pathway associated with cognitive performance in subjects with mild Alzheimer's disease after 12-week donepezil treatment. *NeuroImage* 60:1083–1091.

- Libow LS, Frisina PG, Haroutunian V, Perl DP, Purohit DP (2009) Parkinson's disease dementia – A diminished role for the Lewy body. *Parkinsonism Relat Disord* 15:572–575.
- Lim SM, Katsifis A, Villemagne VL, Best R, Jones G, Saling M, Bradshaw J, Merory J, Woodward M, Hopwood M, Rowe CC (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 Off Publ Soc Nucl Med* 50:1638–1645.
- Lim X, Yeo JM, Green A, Pal S (2013) The diagnostic utility of cerebrospinal fluid alpha-synuclein analysis in dementia with Lewy bodies – A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 19:851–858.
- Lippa CF, McKeith I (2003) Dementia with Lewy bodies: improving diagnostic criteria. *Neurology* 60:1571–1572.
- Lippa CF, Smith TW, Perry E (1999) Dementia with Lewy bodies: choline acetyltransferase parallels nucleus basalis pathology. *J Neural Transm Vienna Austria* 106:525–535.
- Liu AKL, Chang RC-C, Pearce RKB, Gentleman SM (2015) Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 129:527–540.
- Liu HL, Pu Y, Nickerson LD, Liu Y, Fox PT, Gao JH (2000) Comparison of the temporal response in perfusion and BOLD-based event-related functional MRI. *Magn Reson Med* 43:768–772.
- Liu W, Yang J, Burgunder J, Cheng B, Shang H (2016) Diffusion imaging studies of Huntington's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 32:94–101.
- Lo Bianco C, Ridet J-L, Schneider BL, Deglon N, Aebischer P (2002) alpha -Synucleinopathy and selective dopaminergic neuron loss in a rat lentiviral-based model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:10813–10818.
- Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, Ryman A, Swann A, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT (2001) Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 56:643–649.
- Logothetis NK, Wandell BA (2004) Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol* 66:735–769.
- Londos E, Passant U, Gustafson L, Brun A (2001) Neuropathological correlates to clinically defined dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 16:667–679.
- Loos C, Achten E, Santens P (2010) Proton magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease, a review. *Acta Neurol Belg* 110:291–298.
- Lowe MJ, Dzemidzic M, Lurito JT, Mathews VP, Phillips MD (2000) Correlations in Low-Frequency BOLD Fluctuations Reflect Cortico-Cortical Connections. *NeuroImage* 12:582–587.
- Lowther ER, O'Brien JT, Firbank MJ, Blamire AM (2014) Lewy body compared with Alzheimer dementia is associated with decreased functional connectivity in resting state networks. *Psychiatry Res* 223:192–201.
- Lucas-Meunier E, Fossier P, Baux G, Amar M (2003) Cholinergic modulation of the cortical neuronal network. *Pflüg Arch* 446:17–29.

Luk KC, Kehm V, Carroll J, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, Lee VM-Y (2012) Pathological  $\alpha$ -Synuclein Transmission Initiates Parkinson-like Neurodegeneration in Nontransgenic Mice. *Science* 338:949–953.

Mak E, Su L, Williams GB, O'Brien JT (2014) Neuroimaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther* 6:18.

Mak E, Su L, Williams GB, Watson R, Firbank MJ, Blamire AM, O'Brien JT (2015) Progressive cortical thinning and subcortical atrophy in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 36:1743–1750.

Manoliu A, Riedl V, Zherdin A, Mühlau M, Schwerthöffer D, Scherr M, Peters H, Zimmer C, Förstl H, Bäuml J, Wohlschläger AM, Sorg C (2014) Aberrant dependence of default mode/central executive network interactions on anterior insular salience network activity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 40:428–437.

Marchand DG, Montplaisir J, Postuma RB, 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.

Marquié M, Normandin MD, Vanderburg CR, Costantino IM, Bien EA, Rycyna LG, Klunk WE, Mathis CA, Ikonomic MD, Debnath ML, Vasdev N, Dickerson BC, Gomperts SN, Growdon JH, Johnson KA, Frosch MP, Hyman BT, Gómez-Isla T (2015) Validating novel tau positron emission tomography tracer [F-18]-AV-1451 (T807) on postmortem brain tissue. *Ann Neurol* 78:787–800.

Martin C (2014) Contributions and complexities from the use of in vivo animal models to improve understanding of human neuroimaging signals. *Front Neurosci* 8:211.

Marui W, Iseki E, Nakai T, Miura S, Kato M, Uéda K, Kosaka K (2002) Progression and staging of Lewy pathology in brains from patients with dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci* 195:153–159.

Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Oikawa T, Arai T, Akiyama H, Mann DMA, Hasegawa M (2013) Prion-like spreading of pathological  $\alpha$ -synuclein in brain. *Brain* 136:1128–1138.

Mattila PM, Røyttä M, Lönnberg P, Marjamäki P, Helenius H, Rinne JO (2001) Choline acetyltransferase activity and striatal dopamine receptors in Parkinson's disease in relation to cognitive impairment. *Acta Neuropathol (Berl)* 102:160–166.

McAleese KE, Walker L, Graham S, Moya ELJ, Johnson M, Erskine D, Colloby SJ, Dey M, Martin-Ruiz C, Taylor J-P, Thomas AJ, McKeith IG, De Carli C, Attems J (2017) Parietal white matter lesions in Alzheimer's disease are associated with cortical neurodegenerative pathology, but not with small vessel disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 134:459–473.

McKeith I et al. (2004) Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 3:19–28.

McKeith I (2007) Dementia with Lewy bodies. In: *Parkinson's Disease and Related Disorders, Part II* (Koller WC, Melamed E, eds), pp 531–548 *Handbook of Clinical Neurology*. Philadelphia: Elsevier.

McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R (2000b) Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet Lond Engl* 356:2031–2036.

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, Reiningger C, DLB Study

Group (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* 6:305–313.

McKeith I, Taylor J-P, Thomas A, Donaghy P, Kane J (2016) Revisiting DLB Diagnosis: A Consideration of Prodromal DLB and of the Diagnostic Overlap With Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 29:249–253.

McKeith IG et al. (1996) Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47:1113–1124.

McKeith IG et al. (2005) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65:1863–1872.

McKeith IG et al. (2017) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 89:88–100.

McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, Ince PG, O'Brien JT, Neill D, Lowery K, Jaros E, Barber R, Thompson P, Swann A, Fairbairn AF, Perry EK (2000a) Prospective validation of Consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 54:1050–1058.

McKeith IG, Burn DJ, O'Brien JT, Perry RH, Perry EK (2002) Dementia with Lewy bodies. In: *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress: an Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, pp 1301–1316. Lippincott Williams & Wilkins.

McKeith IG, Perry RH, Fairbairn AF, Jabeen S, Perry EK (1992) Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Psychol Med* 22:911–922.

McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, Maayan N, Ware J, Debarros J (2019) Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD003154.

Meeus B, Theuns J, Van Broeckhoven C (2012) The genetics of dementia with Lewy bodies: what are we missing? *Arch Neurol* 69:1113–1118.

Mendes A, Noblet V, Mondino M, Loureiro de Sousa P, Manji S, Archenault A, Casanovas M, Bousiges O, Philippi N, Baloglu S, Rauch S, Cretin B, Demuynck C, Martin-Hunyadi C, Blanc F (En révision) Cerebral microbleeds in early dementia with Lewy bodies are not associated with Alzheimer's disease CSF biomarkers. *Neurology*.

Menon V (2011) Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci* 15:483–506.

Merabet L, Desautels A, Minville K, Casanova C (1998) Motion integration in a thalamic visual nucleus. *Nature* 396:265–268.

Merdes AR, Hansen LA, Jeste DV, Galasko D, Hofstetter CR, Ho GJ, Thal LJ, Corey-Bloom J (2003) Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 60:1586–1590.

Metzler-Baddeley C (2007) A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 43:583–600.

Mevel K, Chételat G, Eustache F, Desgranges B (2011) The Default Mode Network in Healthy Aging and Alzheimer's Disease. *Int J Alzheimers Dis* 2011:1-9.

- Miech RA, Breitner JCS, Zandi PP, Khachaturian AS, Anthony JC, Mayer L (2002) Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: The Cache County study. *Neurology* 58:209–218.
- Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE (2001) Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 50:358–365.
- Molano J, Boeve B, Ferman T, Smith G, Parisi J, Dickson D, Knopman D, Graff-Radford N, Geda Y, Lucas J, Kantarci K, Shiung M, Jack C, Silber M, Pankratz VS, Petersen R (2010) Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain* 133:540–556.
- Molina JA, García-Segura JM, Benito-León J, Gómez-Escalonilla C, Ser T del, Martínez V, Viaño J (2002) Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Dementia with Lewy Bodies. *Eur Neurol* 48:158–163.
- Mollenhauer B, Bibl M, Trenkwalder C, Stiens G, Cepek L, Steinacker P, Ciesielczyk B, Neubert K, Wiltfang J, Kretschmar HA, Poser S, Otto M (2005) Follow-up investigations in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 112:933–948.
- Moos T, Morgan EH (2004) The Metabolism of Neuronal Iron and Its Pathogenic Role in Neurological Disease: Review. *Ann N Y Acad Sci* 1012:14–26.
- Mori E, Ikeda M, Kosaka K, Donepezil-DLB Study Investigators (2012) Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 72:41–52.
- Moruzzi G, Magoun HW (1949) Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1:455–473.
- Mouton A, Blanc F, Gros A, Manera V, Fabre R, Sauleau E, Gomez-Luporsi I, Tifratene K, Friedman L, Thümmel S, Pradier C, Robert PH, David R (2018) Sex ratio in dementia with Lewy bodies balanced between Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: a cross-sectional study. *Alzheimers Res Ther* 10:92.
- Mukaetova-Ladinska EB, Andras A, Milne J, Abdel-All Z, Borr I, Jaros E, Perry RH, Honer WG, Cleghorn A, Doherty J, McIntosh G, Perry EK, Kalaria RN, McKeith IG (2013) Synaptic Proteins and Choline Acetyltransferase Loss in Visual Cortex in Dementia With Lewy Bodies. *J Neuropathol Exp Neurol* 72:53–60.
- Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG (2008) Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Theoretic Underpinnings. *Am J Neuroradiol* 29:632–641.
- Muller M, Leavitt BR (2014) Iron dysregulation in Huntington's disease. *J Neurochem* 130:328–350.
- Murphy DD, Rueter SM, Trojanowski JQ, Lee VM-Y (2000) Synucleins Are Developmentally Expressed, and  $\alpha$ -Synuclein Regulates the Size of the Presynaptic Vesicular Pool in Primary Hippocampal Neurons. *J Neurosci* 20:3214–3220.
- Murphy K, Birn RM, Handwerker DA, Jones TB, Bandettini PA (2009) The impact of global signal regression on resting state correlations: Are anti-correlated networks introduced? *NeuroImage* 44:893–905.
- Muschelli J, Nebel MB, Caffo BS, Barber AD, Pekar JJ, Mostofsky SH (2014) Reduction of motion-related artifacts in resting state fMRI using aCompCor. *NeuroImage* 96:22–35.

- Nedelska Z, Ferman TJ, Boeve BF, Przybelski SA, Lesnick TG, Murray ME, Gunter JL, Senjem ML, Vemuri P, Smith GE, Geda YE, Graff-Radford J, Knopman DS, Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, Jack CR, Kantarci K (2015) Pattern of brain atrophy rates in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging* 36:452–461.
- Nedelska Z, Josephs KA, Graff-Radford J, Przybelski SA, Lesnick TG, Boeve BF, Drubach DA, Knopman DS, Petersen RC, Jack CR, Lowe VJ, Whitwell JL, Kantarci K (2019) 18F-AV-1451 uptake differs between dementia with lewy bodies and posterior cortical atrophy. *Mov Disord* 34:344–352.
- Nedelska Z, Senjem ML, Przybelski SA, Lesnick TG, Lowe VJ, Boeve BF, Arani A, Vemuri P, Graff-Radford J, Ferman TJ, Jones DT, Savica R, Knopman DS, Petersen RC, Jack CR, Kantarci K (2018) Regional cortical perfusion on arterial spin labeling MRI in dementia with Lewy bodies: Associations with clinical severity, glucose metabolism and tau PET. *NeuroImage Clin* 19:939–947.
- Nee DE, Wager TD, Jonides J (2007) Interference resolution: Insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cogn Affect Behav Neurosci* 7:1–17.
- Nelson PT et al. (2019) Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain* 142:1503–1527.
- Nelson PT, Abner EL, Patel E, Anderson S, Wilcock DM, Kryscio RJ, Van Eldik LJ, Jicha GA, Gal Z, Nelson RS, Nelson BG, Gal J, Azam MT, Fardo DW, Cykowski MD (2018) The Amygdala as a Locus of Pathologic Misfolding in Neurodegenerative Diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 77:2–20.
- Nelson PT, Jicha GA, Kryscio RJ, Abner EL, Schmitt FA, Cooper G, Xu LO, Smith CD, Markesbery WR (2010) Low sensitivity in clinical diagnoses of dementia with Lewy bodies. *J Neurol* 257:359–366.
- Nemani VM, Lu W, Berge V, Nakamura K, Onoa B, Lee MK, Chaudhry FA, Nicoll RA, Edwards RH (2010) Increased Expression of  $\alpha$ -Synuclein Reduces Neurotransmitter Release by Inhibiting Synaptic Vesicle Reclustering after Endocytosis. *Neuron* 65:66–79.
- Nguyen TP, Schaffert J, LoBue C, Womack KB, Hart J, Cullum CM (2018) Traumatic Brain Injury and Age of Onset of Dementia with Lewy Bodies. *J Alzheimers Dis JAD* 66:717–723.
- Nikolaus S, Antke C, Müller H-W (2009) In vivo imaging of synaptic function in the central nervous system: I. Movement disorders and dementia. *Behav Brain Res* 204:1–31.
- Nonaka T, Iwatsubo T, Hasegawa M (2005) Ubiquitination of alpha-synuclein. *Biochemistry* 44:361–368.
- O'Brien JT, Colloby SJ, Pakrasi S, Perry EK, Pimlott SL, Wyper DJ, McKeith IG, Williams ED (2008) Nicotinic alpha4beta2 receptor binding in dementia with Lewy bodies using 123I-5IA-85380 SPECT demonstrates a link between occipital changes and visual hallucinations. *NeuroImage* 40:1056–1063.
- O'Brien JT, Firbank MJ, Davison C, Barnett N, Bamford C, Donaldson C, Olsen K, Herholz K, Williams D, Lloyd J (2014) 18F-FDG PET and perfusion SPECT in the diagnosis of Alzheimer and Lewy body dementias. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 55:1959–1965.
- O'Brien JT, Firbank MJ, Mosimann UP, Burn DJ, McKeith IG (2005) Change in perfusion, hallucinations and fluctuations in consciousness in dementia with Lewy bodies. *Psychiatry Res Neuroimaging* 139:79–88.

O'Brien JT, Paling S, Barber R, Williams ED, Ballard C, McKeith IG, Gholkar A, Crum WR, Rossor MN, Fox NC (2001) Progressive brain atrophy on serial MRI in dementia with Lewy bodies, AD, and vascular dementia. *Neurology* 56:1386–1388.

O'Dowd S, Schumacher J, Burn DJ, Bonanni L, Onofrij M, Thomas A, Taylor J-P (2019) Fluctuating cognition in the Lewy body dementias. *Brain J Neurol*.

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:9868–9872.

Ohara K, Kondo N, Ohara K (1998) Changes of monoamines in post-mortem brains from patients with diffuse Lewy body disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 22:311–317.

Ohrfelt A, Grognet P, Andreasen N, Wallin A, Vanmechelen E, Blennow K, Zetterberg H (2009) Cerebrospinal fluid alpha-synuclein in neurodegenerative disorders—a marker of synapse loss? *Neurosci Lett* 450:332–335.

Ohtake H, Limprasert P, Fan Y, Onodera O, Kakita A, Takahashi H, Bonner LT, Tsuang DW, Murray IVJ, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Ishikawa A, Idezuka J, Murata M, Toda T, Bird TD, Leverenz JB, Tsuji S, La Spada AR (2004) Beta-synuclein gene alterations in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 63:805–811.

Oken BS, Salinsky MC, Elsas SM (2006) Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 117:1885–1901.

Oliver-Evans A (2017) Neuropathological examination of Von Economo neurons in the anterior insular cortex in dementia with Lewy bodies.

Oppedal K, Aarsland D, Firbank MJ, Sonnesyn H, Tysnes OB, O'Brien JT, Beyer MK (2012) White matter hyperintensities in mild lewy body dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2:481–495.

Orme T, Guerreiro R, Bras J (2018) The Genetics of Dementia with Lewy Bodies: Current Understanding and Future Directions. *Curr Neurol Neurosci Rep* 18:67.

Ostrerova N, Petrucelli L, Farrer M, Mehta N, Choi P, Hardy J, Wolozin B (1999) alpha-Synuclein shares physical and functional homology with 14-3-3 proteins. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 19:5782–5791.

Ota M, Sato N, Ogawa M, Murata M, Kuno S, Kida J, Asada T (2009) Degeneration of dementia with Lewy bodies measured by diffusion tensor imaging. *NMR Biomed* 22:280–284.

Paraskevas GP, Bougea A, Constantinides VC, Bourbouli M, Petropoulou O, Kapaki E (2019) In vivo Prevalence of Alzheimer Biomarkers in Dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*:1–8.

Park H-E, Park I-S, Oh Y-S, Yang D-W, Lee K-S, Choi H-S, Ahn K-J, Kim J-S (2015) Subcortical white matter hyperintensities within the cholinergic pathways of patients with dementia and parkinsonism. *J Neurol Sci* 353:44–48.

Park MJ, Cheon S-M, Bae H-R, Kim S-H, Kim JW (2011) Elevated levels of  $\alpha$ -synuclein oligomer in the cerebrospinal fluid of drug-naïve patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurol Seoul Korea* 7:215–222.

- Parkkinen L, Pirttilä T, Tervahauta M, Alafuzoff I (2005) Widespread and abundant alpha-synuclein pathology in a neurologically unimpaired subject. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol* 25:304–314.
- Parnetti L, Tiraboschi P, Lanari A, Peducci M, Padiglioni C, D'Amore C, Pierguidi L, Tambasco N, Rossi A, Calabresi P (2008) Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Parkinson's Disease with Dementia and Dementia with Lewy Bodies. *Biol Psychiatry* 64:850–855.
- Patel RM, Pinto JM (2014) Olfaction: Anatomy, physiology, and disease. *Clin Anat* 27:54–60.
- Pauling L, Coryell CD (1936) The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 22:210–216.
- Penny WD, Friston KJ, Ashburner JT, Kiebel SJ, Nichols TE (2011) *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Elsevier.
- Peraza LR, Colloby SJ, Deboys L, O'Brien JT, Kaiser M, Taylor J-P (2016) Regional functional synchronizations in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 28:1143–1151.
- Peraza LR, Colloby SJ, Firbank MJ, Greasy GS, McKeith IG, Kaiser M, O'Brien J, Taylor J (2015b) Resting state in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies: commonalities and differences. *Int J Geriatr Psychiatry* 30:1135–1146.
- Peraza LR, Kaiser M, Firbank M, Graziadio S, Bonanni L, Onofrj M, Colloby SJ, Blamire A, O'Brien J, Taylor J-P (2014) fMRI resting state networks and their association with cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies. *NeuroImage Clin* 4:558–565.
- Peraza LR, Taylor J-P, Kaiser M (2015a) Divergent brain functional network alterations in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 36:2458–2467.
- Perry E, Walker M, Grace J, Perry R (1999) Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci* 22:273–280.
- Perry EK, Morris CM, Court JA, Cheng A, Fairbairn AF, McKeith IG, Irving D, Brown A, Perry RH (1995) Alteration in nicotine binding sites in Parkinson's disease, Lewy body dementia and Alzheimer's disease: possible index of early neuropathology. *Neuroscience* 64:385–395.
- Perry EK, Piggott MA, Johnson M, Ballard CG, McKeith IG, Perry R, Burn D (2003) Neurotransmitter Correlates of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia with Lewy Bodies. In: *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders* (Bédard M-A, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Korczyn AD, Lespérance P, eds), pp 285–294. Totowa, NJ: Humana Press.
- Perry RH, Irving D, Blessed G, Fairbairn A, Perry EK (1990) Senile dementia of Lewy body type. A clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. *J Neurol Sci* 95:119–139.
- Peters DG, Connor JR, Meadowcroft MD (2015) The relationship between iron dyshomeostasis and amyloidogenesis in Alzheimer's disease: Two sides of the same coin. *Neurobiol Dis* 81:49–65.
- Petrou M, Dwamena BA, Foerster BR, MacEachern MP, Bohnen NI, Müller ML, Albin RL, Frey KA (2015) Amyloid deposition in Parkinson's disease and cognitive impairment: a systematic review. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 30:928–935.
- Picciotto MR, Higley MJ, Mineur YS (2012) Acetylcholine as a Neuromodulator: Cholinergic Signaling Shapes Nervous System Function and Behavior. *Neuron* 76:116–129.

Piggott MA, Ballard CG, Dickinson HO, McKeith IG, Perry RH, Perry EK (2007a) Thalamic D2 receptors in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease, and Parkinson's disease dementia. *Int J Neuropsychopharmacol* 10:231–244.

Piggott MA, Ballard CG, Rowan E, Holmes C, McKeith IG, Jaros E, Perry RH, Perry EK (2007b) Selective loss of dopamine D2 receptors in temporal cortex in dementia with Lewy bodies, association with cognitive decline. *Synapse* 61:903–911.

Piggott MA, Marshall EF, Thomas N, Lloyd S, Court JA, Jaros E, Burn D, Johnson M, Perry RH, McKeith IG, Ballard C, Perry EK (1999) Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution. *Brain* 122:1449–1468.

Piggott MA, Owens J, O'Brien J, Colloby S, Fenwick J, Wyper D, Jaros E, Johnson M, Perry RH, Perry EK (2003) Muscarinic receptors in basal ganglia in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *J Chem Neuroanat* 25:161–173.

Piggott MA, Perry EK, Marshall EF, McKeith IG, Johnson M, Melrose HL, Court JA, Lloyd S, Fairbairn A, Brown A, Thompson P, Perry RH (1998) Nigrostriatal dopaminergic activities in dementia with lewy bodies in relation to neuroleptic sensitivity: comparisons with parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 44:765–774.

Pimlott SL, Piggott M, Ballard C, McKeith I, Perry R, Kometa S, Owens J, Wyper D, Perry E (2006) Thalamic nicotinic receptors implicated in disturbed consciousness in dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Dis* 21:50–56.

Pletnikova O, West N, Lee MK, Rudow GL, Skolasky RL, Dawson TM, Marsh L, Troncoso JC (2005) Abeta deposition is associated with enhanced cortical alpha-synuclein lesions in Lewy body diseases. *Neurobiol Aging* 26:1183–1192.

Poewe W (2003) Psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 18 Suppl 6:S80-87.

Polymeropoulos MH et al. (1997) Mutation in the  $\alpha$ -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science* 276:2045–2047.

Popescu A, Lippa CF (2004) Parkinsonian syndromes: Parkinson's disease dementia, dementia with Lewy bodies and progressive supranuclear palsy. *Clin Neurosci Res* 3:461–468.

Possin KL, Kang GA, Guo C, Fine EM, Trujillo AJ, Racine CA, Wilhelm R, Johnson ET, Witt JL, Seeley WW, Miller BL, Kramer JH (2013) Rivastigmine is associated with restoration of left frontal brain activity in Parkinson's disease. *Mov Disord* 28:1384–1390.

Postuma RB et al. (2015) Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Ann Neurol* 77:830–839.

Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE (2012) Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage* 59:2142–2154.

Power JD, Mitra A, Laumann TO, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE (2014) Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *NeuroImage* 84:320–341.

Price A, Farooq R, Yuan J-M, Menon VB, Cardinal RN, O'Brien JT (2017) Mortality in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's dementia: a retrospective naturalistic cohort study. *BMJ Open* 7:e017504.

Proulx E, Piva M, Tian MK, Bailey CDC, Lambe EK (2014) Nicotinic acetylcholine receptors in attention circuitry: the role of layer VI neurons of prefrontal cortex. *Cell Mol Life Sci* 71:1225–1244.

Putten H van der, Wiederhold K-H, Probst A, Barbieri S, Mistl C, Danner S, Kauffmann S, Hofele K, Spooren WPJM, Ruegg MA, Lin S, Caroni P, Sommer B, Tolnay M, Bilbe G (2000) Neuropathology in Mice Expressing Human  $\alpha$ -Synuclein. *J Neurosci* 20:6021–6029.

Qi Z, Wu X, Wang Z, Zhang N, Dong H, Yao L, Li K (2010) Impairment and compensation coexist in amnesic MCI default mode network. *NeuroImage* 50:48–55.

Raichle ME (2011) The Restless Brain. *Brain Connect* 1:3–12.

Raz L, Knoefel J, Bhaskar K (2016) The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* 36:172–186.

Raz N, Yang Y, Dahle CL, Land S (2012) Volume of white matter hyperintensities in healthy adults: contribution of age, vascular risk factors, and inflammation-related genetic variants. *Biochim Biophys Acta* 1822:361–369.

Recasens A, Dehay B, Bové J, Carballo-Carbajal I, Dovero S, Pérez-Villalba A, Fernagut P-O, Blesa J, Parent A, Perier C, Fariñas I, Obeso JA, Bezard E, Vila M (2014) Lewy body extracts from Parkinson disease brains trigger  $\alpha$ -synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys. *Ann Neurol* 75:351–362.

Reisberg B, Pritchep L, Mosconi L, John ER, Glodzik-Sobanska L, Boksay I, Monteiro I, Torossian C, Vedvyas A, Ashraf N, Jamil IA, de Leon MJ (2008) The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 4:S98–S108.

Robertsson B, Blennow K, Gottfries CG, Wallin A (1998) Delirium in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 13:49–56.

Robinson JL et al. (2018) Neurodegenerative disease concomitant proteinopathies are prevalent, age-related and APOE4-associated. *Brain* 141:2181–2193.

Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH (2018) Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 109:249–257.

Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A (1993) Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43:250–260.

Rongve A et al. (2019) GBA and APOE  $\epsilon$ 4 associate with sporadic dementia with Lewy bodies in European genome wide association study. *Sci Rep* 9:7013.

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* 7:9437.

Roquet D, Noblet V, Armspach J-P, Blanc F (2015) Gray matter atrophy in prodromal and non-prodromal dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a VBM-DARTEL study. International Dementia with Lewy Bodies Conference, Fort Lauderdale, Florida.

Rosas HD, Lee SY, Bender AC, Zaleta AK, Vangel M, Yu P, Fischl B, Pappu V, Onorato C, Cha J-H, Salat DH, Hersch SM (2010) Altered white matter microstructure in the corpus callosum in Huntington's disease: Implications for cortical "disconnection." *NeuroImage* 49:2995–3004.

Rowe CC et al. (2007) Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 68:1718–1725.

Rüb U, Del Tredici K, Schultz C, Ghebremedhin E, de Vos R a. I, Jansen Steur E, Braak H (2002) Parkinson's disease: the thalamic components of the limbic loop are severely impaired by alpha-synuclein immunopositive inclusion body pathology. *Neurobiol Aging* 23:245–254.

Rupsingh R, Borrie M, Smith M, Wells JL, Bartha R (2011) Reduced hippocampal glutamate in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 32:802–810.

Sadiq D, Whitfield T, Lee L, Stevens T, Costafreda S, Walker Z (2017) Prodromal Dementia with Lewy Bodies and Prodromal Alzheimer's Disease: A Comparison of the Cognitive and Clinical Profiles. *J Alzheimers Dis* 58:463–470.

Sahin HA, Emre M, Ziabreva I, Perry E, Celasun B, Perry R (2006) The distribution pattern of pathology and cholinergic deficits in amygdaloid complex in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol (Berl)* 111:115–125.

Samuel W, Alford M, Hofstetter CR, Hansen L (1997) Dementia with Lewy bodies versus pure Alzheimer disease: differences in cognition, neuropathology, cholinergic dysfunction, and synapse density. *J Neuropathol Exp Neurol* 56:499–508.

Sanchez-Castaneda C, Rene R, Ramirez-Ruiz B, Campdelacreu J, Gascon J, Falcon C, Calopa M, Jauma S, Juncadella M, Junque C (2009) Correlations between gray matter reductions and cognitive deficits in dementia with Lewy Bodies and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 24:1740–1746.

Sarro L et al. (2017) An investigation of cerebrovascular lesions in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 13:257–266.

Sarro L, Senjem ML, Lundt ES, Przybelski SA, Lesnick TG, Graff-Radford J, Boeve BF, Lowe VJ, Ferman TJ, Knopman DS, Comi G, Filippi M, Petersen RC, Jack CR, Kantarci K (2016) Amyloid- $\beta$  deposition and regional grey matter atrophy rates in dementia with Lewy bodies. *Brain J Neurol* 139:2740–2750.

Schiff ND (2008) Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Ann N Y Acad Sci* 1129:105–118.

Schulz-Schaeffer WJ (2010) The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol (Berl)* 120:131–143.

Schumacher J, Peraza LR, Firbank M, Thomas AJ, Kaiser M, Gallagher P, O'Brien JT, Blamire AM, Taylor J-P (2018) Functional connectivity in dementia with Lewy bodies: A within- and between-network analysis. *Hum Brain Mapp* 39:1118–1129.

Scialò C, De Cecco E, Manganotti P, Legname G (2019) Prion and Prion-Like Protein Strains: Deciphering the Molecular Basis of Heterogeneity in Neurodegeneration. *Viruses* 11.

Scott D, Roy S (2012)  $\alpha$ -Synuclein Inhibits Intersynaptic Vesicle Mobility and Maintains Recycling-Pool Homeostasis. *J Neurosci* 32:10129–10135.

Seeley WW (2008) Selective functional, regional, and neuronal vulnerability in frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol* 21:701–707.

Seeley WW, Allman JM, Carlin DA, Crawford RK, Macedo MN, Greicius MD, DeArmond SJ, Miller BL (2007) Divergent Social Functioning in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia

and Alzheimer Disease: Reciprocal Networks and Neuronal Evolution. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 21:S50.

Seeley WW, Carlin DA, Allman JM, Macedo MN, Bush C, Miller BL, Dearmond SJ (2006) Early frontotemporal dementia targets neurons unique to apes and humans. *Ann Neurol* 60:660–667.

Segebarth C, Belle V, Delon C, Massarelli R, Decety J, Le JB, Décorps M, Benabid AL (1994) Functional MRI of the human brain: predominance of signals from extracerebral veins. *Neuroreport* 5:813–816.

Seidel K, Mahlke J, Siswanto S, Krüger R, Heinsen H, Auburger G, Bouzrou M, Grinberg LT, Wicht H, Korf H-W, Dunnen W den, Rüb U (2015) The Brainstem Pathologies of Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *Brain Pathol* 25:121–135.

Senda J, Watanabe H, Tsuboi T, Hara K, Watanabe H, Nakamura R, Ito M, Atsuta N, Tanaka F, Naganawa S, Sobue G (2012) MRI mean diffusivity detects widespread brain degeneration in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 319:105–110.

Shah N, Frey KA, Müller MLTM, Petrou M, Kotagal V, Koeppe RA, Scott PJH, Albin RL, Bohnen NI (2016) Striatal and Cortical  $\beta$ -Amyloidopathy and Cognition in Parkinson's Disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 31:111–117.

Shams S, Martola J, Granberg T, Li X, Shams M, Fereshtehnejad SM, Cavallin L, Aspelin P, Kristoffersen-Wiberg M, Wahlund LO (2015) Cerebral Microbleeds: Different Prevalence, Topography, and Risk Factors Depending on Dementia Diagnosis—The Karolinska Imaging Dementia Study. *Am J Neuroradiol* 36:661–666.

Sharp SI, Ballard CG, Ziabreva I, Piggott MA, Perry RH, Perry EK, Aarsland D, Ehart U, Larsen JP, Francis PT (2008) Cortical serotonin 1A receptor levels are associated with depression in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 26:330–338.

Shimada H, Hirano S, Sinotoh H, Ota T, Tanaka N, Sato K, Yamada M, Fukushi K, Irie T, Zhang MR, Higuchi M, Kuwabara S, Suhara T (2015) Dementia with Lewy bodies can be well-differentiated from Alzheimer's disease by measurement of brain acetylcholinesterase activity—a [ $^{11}$ C]MP4A PET study. *Int J Geriatr Psychiatry* 30:1105–1113.

Shimizu S, Hanyu H, Hirao K, Sato T, Iwamoto T, Koizumi K (2008) Value of analyzing deep gray matter and occipital lobe perfusion to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 22:911–916.

Shimizu S, Hirose D, Namioka N, Kanetaka H, Hirao K, Hatanaka H, Takenoshita N, Kaneko Y, Ogawa Y, Umahara T, Sakurai H, Hanyu H (2017a) Correlation between clinical symptoms and striatal DAT uptake in patients with DLB. *Ann Nucl Med* 31:390–398.

Shimizu S, Kanetaka H, Hirao K, Fukasawa R, Namioka N, Hatanaka H, Hirose D, Umahara T, Sakurai H, Hanyu H (2017b) Neuroimaging for diagnosing dementia with Lewy bodies: What is the best neuroimaging technique in discriminating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease? *Geriatr Gerontol Int* 17:819–824.

Shiozaki K, Iseki E, Hino H, Kosaka K (2001) Distribution of m1 muscarinic acetylcholine receptors in the hippocampus of patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies—an immunohistochemical study. *J Neurol Sci* 193:23–28.

Siderowf A, Pontecorvo MJ, Shill HA, Mintun MA, Arora A, Joshi AD, Lu M, Adler CH, Galasko D, Liebsack C, Skovronsky DM, Sabbagh MN (2014) PET imaging of amyloid with Flortbetapir

F 18 and PET imaging of dopamine degeneration with 18F-AV-133 (florbenazine) in patients with Alzheimer's disease and Lewy body disorders. *BMC Neurol* 14:79.

Siepel FJ, Dalen I, Grüner R, Booij J, Brønnick KS, Buter TC, Aarsland D (2016) Loss of Dopamine Transporter Binding and Clinical Symptoms in Dementia With Lewy Bodies. *Mov Disord* 31:118–125.

Simonsen AH, Kuiperij B, El-Agnaf OMA, Engelborghs S, Herukka S-K, Parnetti L, Rektorova I, Vanmechelen E, Kapaki E, Verbeek M, Mollenhauer B (2015) The utility of  $\alpha$ -synuclein as biofluid marker in neurodegenerative diseases: a systematic review of the literature. *Biomark Med* 10:19–34.

Skeif H (2017) Connectivité fonctionnelle des réseaux neuronaux intégratifs du système limbique étudiée en IRM fonctionnelle d'activation par stimuli olfactifs. Thèse d'imagerie physique et médicale, Université Paris-Saclay.

Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, Filippini N, Watkins KE, Toro R, Laird AR, Beckmann CF (2009) Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:13040–13045.

Sourty M (2016) Analyse de la dynamique temporelle et spatiale des réseaux cérébraux spontanés obtenus en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Thèse de traitement du signal et des images, Université de Strasbourg.

Sourty M, Roquet D, Degiorgis L, Armspach J-P, Blanc F (2017) Modélisation markovienne cachée produit de la dynamique de la connectivité fonctionnelle du réseau de saillance dans la maladie à corps de Lewy. In: Bordeaux, France.

Spies PE, Melis RJF, Sjögren MJC, Rikkert MGMO, Verbeek MM (2009) Cerebrospinal fluid alpha-synuclein does not discriminate between dementia disorders. *J Alzheimers Dis JAD* 16:363–369.

Spies PE, Slats D, Sjögren JMC, Kremer BPH, Verhey FRJ, Rikkert MGMO, Verbeek MM (2010) The cerebrospinal fluid amyloid beta42/40 ratio in the differentiation of Alzheimer's disease from non-Alzheimer's dementia. *Curr Alzheimer Res* 7:470–476.

Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M (1997)  $\alpha$ -Synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388:839.

Spreng RN, Stevens WD, Chamberlain JP, Gilmore AW, Schacter DL (2010) Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. *NeuroImage* 53:303–317.

Sridharan D, Levitin DJ, Menon V (2008) A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci* 105:12569–12574.

Stankiewicz JM, Neema M, Ceccarelli A (2014) Iron and multiple sclerosis. *Neurobiol Aging* 35:S51–S58.

Stinton C, McKeith I, Taylor J-P, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, Cambridge V, Mason J, Thomas A, O'Brien JT (2015) Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 172:731–742.

Stubendorff K, Larsson V, Ballard C, Minthon L, Aarsland D, Londos E (2014) Treatment effect of memantine on survival in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: a prospective study. *BMJ Open* 4:e005158.

Stylianou M, Murphy N, Peraza LR, Graziadio S, Cromarty R, Killen A, O'Brien JT, Thomas AJ, LeBeau FEN, Taylor J-P (2018) Quantitative electroencephalography as a marker of cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies and an aid to differential diagnosis. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 129:1209–1220.

Su L, Blamire AM, Watson R, He J, Aribisala B, O'Brien JT (2015) Tissue microstructural changes in dementia with Lewy bodies revealed by quantitative MRI. *J Neurol* 262:165–172.

Su L, Blamire AM, Watson R, He J, Hayes L, O'Brien JT (2016) Whole-brain patterns of (1)H-magnetic resonance spectroscopy imaging in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Transl Psychiatry* 6:e877.

Su X, Maguire-Zeiss KA, Giuliano R, Prifti L, Venkatesh K, Federoff HJ (2008) Synuclein activates microglia in a model of Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 29:1690–1701.

Sun Y, Yin Q, Fang R, Yan X, Wang Y, Bezerianos A, Tang H, Miao F, Sun J (2014) Disrupted functional brain connectivity and its association to structural connectivity in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS One* 9:e96505.

Surendranathan A, Rowe JB, O'Brien JT (2015) Neuroinflammation in Lewy body dementia. *Parkinsonism Relat Disord* 21:1398–1406.

Surendranathan A, Su L, Mak E, Passamonti L, Hong YT, Arnold R, Vázquez Rodríguez P, Bevan-Jones WR, Brain SAE, Fryer TD, Aigbirhio FI, Rowe JB, O'Brien JT (2018) Early microglial activation and peripheral inflammation in dementia with Lewy bodies. *Brain J Neurol* 141:3415–3427.

Svendsboe E, Terum T, Testad I, Aarsland D, Ulstein I, Corbett A, Rongve A (2016) Caregiver burden in family carers of people with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 31:1075–1083.

Swirski M, Miners JS, de Silva R, Lashley T, Ling H, Holton J, Revesz T, Love S (2014) Evaluating the relationship between amyloid- $\beta$  and  $\alpha$ -synuclein phosphorylated at Ser129 in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Alzheimers Res Ther* 6:77.

Szot P, White SS, Greenup JL, Leverenz JB, Peskind ER, Raskind MA (2006) Compensatory Changes in the Noradrenergic Nervous System in the Locus Ceruleus and Hippocampus of Postmortem Subjects with Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *J Neurosci* 26:467–478.

Takahashi S, Mizukami K, Yasuno F, Asada T (2009) Depression associated with dementia with Lewy bodies (DLB) and the effect of somatotherapy. *Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc* 9:56–61.

Teipel SJ, Bokde ALW, Meindl T, Amaro E, Soldner J, Reiser MF, Herpertz SC, Möller H-J, Hampel H (2010) White matter microstructure underlying default mode network connectivity in the human brain. *NeuroImage* 49:2021–2032.

Thirion B, Dodel S, Poline J-B (2006) Detection of signal synchronizations in resting-state fMRI datasets. *NeuroImage* 29:321–327.

Thomalla G, Glauche V, Weiller C, Röther J (2005) Time course of wallerian degeneration after ischaemic stroke revealed by diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:266–268.

Thomas AJ, Attems J, Colloby SJ, O'Brien JT, McKeith I, Walker R, Lee L, Burn D, Lett DJ, Walker Z (2017) Autopsy validation of 123I-FP-CIT dopaminergic neuroimaging for the diagnosis of DLB. *Neurology* 88:276–283.

Thomas AJ, Donaghy P, Roberts G, Colloby SJ, Barnett NA, Petrides G, Lloyd J, Olsen K, Taylor J-P, McKeith I, O'Brien JT (2019) Diagnostic accuracy of dopaminergic imaging in prodromal dementia with Lewy bodies. *Psychol Med* 49:396–402.

Thomas CG, Harshman RA, Menon RS (2002) Noise Reduction in BOLD-Based fMRI Using Component Analysis. *NeuroImage* 17:1521–1537.

Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Merdes A, Masliah E, Thal LJ, Corey-Bloom J (2002) Early and Widespread Cholinergic Losses Differentiate Dementia With Lewy Bodies From Alzheimer Disease. *Arch Gen Psychiatry* 59:946–951.

Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Sabbagh MN, Schoos B, Masliah E, Thal LJ, Corey-Bloom J (2000) Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 54:407–411.

Tokuda T, Qureshi MM, Ardah MT, Varghese S, Shehab S a. S, Kasai T, Ishigami N, Tamaoka A, Nakagawa M, El-Agnaf OMA (2010) Detection of elevated levels of  $\alpha$ -synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease. *Neurology* 75:1766–1772.

Tompkins MM, Hill WD (1997) Contribution of somal Lewy bodies to neuronal death. *Brain Res* 775:24–29.

Tschampa HJ, Schulz-Schaeffer W, Wiltfang J, Poser S, Otto M, Neumann M, Kretschmar HA (2001) Decreased CSF amyloid beta42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 56:576.

Tsuang DW, DiGiacomo L, Bird TD (2004) Familial Occurrence of Dementia With Lewy Bodies. *Am J Geriatr Psychiatry* 12:179–188.

Tu T-W, Williams RA, Lescher JD, Jikaria N, Turtzo LC, Frank JA (2016) Radiological–pathological correlation of diffusion tensor and magnetization transfer imaging in a closed head traumatic brain injury model. *Ann Neurol* 79:907–920.

Uchihara T (2017) An order in Lewy body disorders: Retrograde degeneration in hyperbranching axons as a fundamental structural template accounting for focal/multifocal Lewy body disease. *Neuropathology* 37:129–149.

Uchikado H, Lin W-L, DeLucia MW, Dickson DW (2006) Alzheimer disease with amygdala Lewy bodies: a distinct form of alpha-synucleinopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 65:685–697.

Uddin LQ (2015) Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 16:55–61.

Uddin MdN, Lebel RM, Wilman AH (2016) Value of transverse relaxometry difference methods for iron in human brain. *Magn Reson Imaging* 34:51–59.

Uéda K, Fukushima H, Masliah E, Xia Y, Iwai A, Yoshimoto M, Otero DA, Kondo J, Ihara Y, Saitoh T (1993) Molecular cloning of cDNA encoding an unrecognized component of amyloid in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:11282–11286.

Ulusoy A, Phillips RJ, Helwig M, Klinkenberg M, Powley TL, Di Monte DA (2017) Brain-to-stomach transfer of  $\alpha$ -synuclein via vagal preganglionic projections. *Acta Neuropathol (Berl)* 133:381–393.

Ulusoy A, Rusconi R, Pérez-Revuelta BI, Musgrove RE, Helwig M, Winzen-Reichert B, Di Monte DA (2013) Caudo-rostral brain spreading of  $\alpha$ -synuclein through vagal connections. *EMBO Mol Med* 5:1119–1127.

Uversky VN (2007) Neuropathology, biochemistry, and biophysics of  $\alpha$ -synuclein aggregation. *J Neurochem* 103:17–37.

Vallortigara J, Rangarajan S, Whitfield D, Alghamdi A, Howlett D, Hortobágyi T, Johnson M, Attems J, Ballard C, Thomas A, O'Brien J, Aarsland D, Francis P (2014) Dynamin1 concentration in the prefrontal cortex is associated with cognitive impairment in Lewy body dementia. *F1000Research* 3:108.

van Dellen E, de Waal H, van der Flier WM, Lemstra AW, Slooter AJC, Smits LL, van Straaten ECW, Stam CJ, Scheltens P (2015) Loss of EEG Network Efficiency Is Related to Cognitive Impairment in Dementia With Lewy Bodies. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 30:1785–1793.

van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE (2010) Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol* 20:519–534.

van der Zande JJ, Gouw AA, van Steenoven I, Scheltens P, Stam CJ, Lemstra AW (2018) EEG Characteristics of Dementia With Lewy Bodies, Alzheimer's Disease and Mixed Pathology. *Front Aging Neurosci* 10:190.

van Steenoven I, Aarsland D, Weintraub D, Londos E, Blanc F, van der Flier WM, Teunissen CE, Mollenhauer B, Fladby T, Kramberger MG, Bonanni L, Lemstra AW (2016) Cerebrospinal Fluid Alzheimer's Disease Biomarkers Across the Spectrum of Lewy Body Diseases: Results from a Large Multicenter Cohort. *J Alzheimers Dis* 54:287–295.

Vanderstichele H, De VK, Blennow K, Andreasen N, Sindic C, Ivanoiu A, Hampel H, Bürger K, Parnetti L, Lanari A, Padovani A, DiLuca M, Bläser M, Ohrfelt OA, Pottel H, Hulstaert F, Vanmechelen E (2006) Analytical performance and clinical utility of the INNOTEST® PHOSPHO-TAU(181P) assay for discrimination between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Clin Chem Lab Med CCLM* 44:1472–1480.

Vann Jones SA, O'Brien JT (2014) The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med* 44:673–683.

Vekrellis K, Xilouri M, Emmanouilidou E, Rideout HJ, Stefanis L (2011) Pathological roles of  $\alpha$ -synuclein in neurological disorders. *Lancet Neurol* 10:1015–1025.

Veldsman M, Egorova N, Singh B, Mungas D, DeCarli C, Brodtmann A (2017) Low-frequency oscillations in default mode subnetworks are associated with episodic memory impairments in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 59:98–106.

Verny M, Blanc F (2019a) Maladie à corps de Lewy avec troubles neurocognitifs majeurs : le traitement selon la médecine basée sur les preuves et en pratique. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil* 17:189–197.

Verny M, Blanc F (2019b) Lewy body dementia: therapeutic propositions according to evidence based medicine and practice. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 17:189–197.

Villemagne VL, Okamura N, Pejoska S, Drago J, Mulligan RS, Chételat G, Ackermann U, O'Keefe G, Jones G, Gong S, Tochon-Danguy H, Kung HF, Masters CL, Skovronsky DM, Rowe CC (2011) In vivo assessment of vesicular monoamine transporter type 2 in dementia with lewy bodies and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 68:905–912.

Villemagne VL, Okamura N, Pejoska S, Drago J, Mulligan RS, Chételat G, O'Keefe G, Jones G, Kung HF, Pontecorvo M, Masters CL, Skovronsky DM, Rowe CC (2012) Differential diagnosis in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies via VMAT2 and amyloid imaging. *Neurodegener Dis* 10:161–165.

Villeneuve S, Reed BR, Madison CM, Wirth M, Marchant NL, Kriger S, Mack WJ, Sanossian N, DeCarli C, Chui HC, Weiner MW, Jagust WJ (2014) Vascular risk and A $\beta$  interact to reduce cortical thickness in AD vulnerable brain regions. *Neurology* 83:40–47.

Volpicelli-Daley L, Brundin P (2018) Prion-like propagation of pathology in Parkinson disease. In: *Human Prion Diseases*, 1st ed. (Pocchiari M, Manson J, eds), pp 321–336 *Handbook of clinical neurology*. Elsevier.

Volpicelli-Daley LA (2017) Effects of  $\alpha$ -synuclein on axonal transport. *Neurobiol Dis* 105:321–327.

Volpicelli-Daley LA, Luk KC, Patel TP, Tanik SA, Riddle DM, Stieber A, Meaney DF, Trojanowski JQ, Lee VM-Y (2011) Exogenous  $\alpha$ -Synuclein Fibrils Induce Lewy Body Pathology Leading to Synaptic Dysfunction and Neuron Death. *Neuron* 72:57–71.

Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, Wesnes K, McKeith IG, O'Brien JT, Ballard CG (2000c) The Clinician Assessment of Fluctuation and the One Day Fluctuation Assessment Scale. Two methods to assess fluctuating confusion in dementia. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 177:252–256.

Walker MP, Ayre GA, Perry EK, Wesnes K, McKeith IG, Tovee M, Edwardson JA, Ballard CG (2000a) Quantification and Characterisation of Fluctuating Cognition in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 11:327–335.

Walker Z, Costa DC, Ince P, McKeith Ian G, Katona CL (1999) In-vivo demonstration of dopaminergic degeneration in dementia with Lewy bodies. *The Lancet* 354:646–647.

Wang L, Das U, Scott DA, Tang Y, McLean PJ, Roy S (2014)  $\alpha$ -Synuclein Multimers Cluster Synaptic Vesicles and Attenuate Recycling. *Curr Biol* 24:2319–2326.

Wang T, Xu S-F, Fan Y-G, Li L-B, Guo C (2019) Iron Pathophysiology in Alzheimer's Diseases. In: *Brain Iron Metabolism and CNS Diseases* (Chang Y-Z, ed), pp 67–104 *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Singapore: Springer Singapore.

Wang Z-Y, Han Z-M, Liu Q-F, Tang W, Ye K, Yao Y-Y (2015) Use of CSF  $\alpha$ -synuclein in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Int Psychogeriatr* 27:1429–1438.

Watson R, Blamire AM, Colloby SJ, Wood JS, Barber R, He J, O'Brien JT (2012b) Characterizing dementia with Lewy bodies by means of diffusion tensor imaging. *Neurology* 79:906–914.

Watson R, Colloby SJ (2016) Imaging in Dementia With Lewy Bodies: An Overview. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 29:254–260.

Watson R, Colloby SJ, Blamire AM, O'Brien JT (2015) Assessment of regional gray matter loss in dementia with Lewy bodies: a surface-based MRI analysis. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry* 23:38–46.

Watson R, Colloby SJ, Blamire AM, O'Brien JT (2016) Subcortical volume changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. A comparison with healthy aging. *Int Psychogeriatr* 28:529–536.

Watson R, Colloby SJ, Blamire AM, Wesnes KA, Wood J, O'Brien JT (2017) Does attentional dysfunction and thalamic atrophy predict decline in dementia with Lewy bodies? *Parkinsonism Relat Disord* 45:69–74.

- Watson R, O'Brien JT, Barber R, Blamire AM (2012a) Patterns of gray matter atrophy in dementia with Lewy bodies: a voxel-based morphometry study. *Int Psychogeriatr* 24:532–540.
- Watts DJ, Strogatz SH (1998) Collective dynamics of “small-world” networks. *Nature* 393:440–442.
- Weissenbacher A, Kasess C, Gerstl F, Lanzenberger R, Moser E, Windischberger C (2009) Correlations and anticorrelations in resting-state functional connectivity MRI: A quantitative comparison of preprocessing strategies. *NeuroImage* 47:1408–1416.
- Weston PSJ, Simpson IJA, Ryan NS, Ourselin S, Fox NC (2015) Diffusion imaging changes in grey matter in Alzheimer's disease: a potential marker of early neurodegeneration. *Alzheimers Res Ther* 7:47.
- Whitfield DR, Vallortigara J, Alghamdi A, Howlett D, Hortobágyi T, Johnson M, Attems J, Newhouse S, Ballard C, Thomas AJ, O'Brien JT, Aarsland D, Francis PT (2014) Assessment of ZnT3 and PSD95 protein levels in Lewy body dementias and Alzheimer's disease: association with cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 35:2836–2844.
- Whitwell JL, Weigand SD, Shiung MM, Boeve BF, Ferman TJ, Smith GE, Knopman DS, Petersen RC, Benarroch EE, Josephs KA, Jack CR (2007) Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. *Brain J Neurol* 130:708–719.
- Williams MM, Xiong C, Morris JC, Galvin JE (2006) Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology* 67:1935–1941.
- Winblad B et al. (2004) Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 256:240–246.
- Winklewski PJ, Sabisz A, Naumczyk P, Jodzio K, Szurowska E, Szarmach A (2018) Understanding the Physiopathology Behind Axial and Radial Diffusivity Changes—What Do We Know? *Front Neurol* 9:92.
- Winner B, Jappelli R, Maji SK, Desplats PA, Boyer L, Aigner S, Hetzer C, Loher T, Vilar M, Campioni S, Tzitzilonis C, Soragni A, Jessberger S, Mira H, Consiglio A, Pham E, Masliah E, Gage FH, Riek R (2011) In vivo demonstration that  $\alpha$ -synuclein oligomers are toxic. *Proc Natl Acad Sci* 108:4194–4199.
- Wong YC, Krainc D (2017)  $\alpha$ -synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies. *Nat Med* 23:1–13.
- Xilouri M, Brekk OR, Stefanis L (2013) Alpha-synuclein and Protein Degradation Systems: a Reciprocal Relationship. *Mol Neurobiol* 47:537–551.
- Xu J, Kao S-Y, Lee FJS, Song W, Jin L-W, Yankner BA (2002) Dopamine-dependent neurotoxicity of  $\alpha$ -synuclein: A mechanism for selective neurodegeneration in Parkinson disease. *Nat Med* 8:600.
- Xuan M, Guan X, Gu Q, Shen Z, Yu X, Qiu T, Luo X, Song R, Jiaerken Y, Xu X, Huang P, Luo W, Zhang M (2017) Different iron deposition patterns in early- and middle-late-onset Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 44:23–27.
- Yamamoto R, Iseki E, Murayama N, Minegishi M, Marui W, Togo T, Katsuse O, Kato M, Iwatsubo T, Kosaka K, Arai H (2006) Investigation of Lewy pathology in the visual pathway of brains of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci* 246:95–101.

Yang H, Long X-Y, Yang Y, Yan H, Zhu C-Z, Zhou X-P, Zang Y-F, Gong Q-Y (2007) Amplitude of low frequency fluctuation within visual areas revealed by resting-state functional MRI. *NeuroImage* 36:144–152.

Yarnykh VL (2016) Time-efficient high-resolution whole-brain three-dimensional macromolecular proton fraction mapping. *Magn Reson Med* 75:2100–2106.

Yoshita M et al. (2015) Diagnostic accuracy of <sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dementia with Lewy bodies: a multicenter study. *PLoS One* 10:e0120540.

Yousaf T, Dervenoulas G, Valkimadi P-E, Politis M (2019) Neuroimaging in Lewy body dementia. *J Neurol* 266:1–26.

Yu X, Du T, Song N, He Q, Shen Y, Jiang H, Xie J (2013) Decreased iron levels in the temporal cortex in postmortem human brains with Parkinson disease. *Neurology* 80:492–495.

Zaccai J, McCracken C, Brayne C (2005) A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing* 34:561–566.

Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, Vidal L, Hoenicka J, Rodriguez O, Atarés B, Llorens V, Gomez Tortosa E, del Ser T, Muñoz DG, de Yébenes JG (2004) The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 55:164–173.

Zecca L, Youdim MBH, Riederer P, Connor JR, Crichton RR (2004) Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci* 5:863–873.

Zhang H-Y, Wang S-J, Liu B, Ma Z-L, Yang M, Zhang Z-J, Teng G-J (2010) Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer disease. *Radiology* 256:598–606.

Zhang H-Y, Wang S-J, Xing J, Liu B, Ma Z-L, Yang M, Zhang Z-J, Teng G-J (2009) Detection of PCC functional connectivity characteristics in resting-state fMRI in mild Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 197:103–108.

Zhang W, Wang T, Pei Z, Miller DS, Wu X, Block ML, Wilson B, Zhang W, Zhou Y, Hong J-S, Zhang J (2005) Aggregated  $\alpha$ -synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *FASEB J* 19:533–542.

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

Zhong X, Shi H, Shen Z, Hou L, Luo X, Chen X, Liu S, Zhang Y, Zheng D, Tan Y, Huang G, Fang Y, Zhang H, Mu N, Chen J, Wu R, Ning Y (2014b) <sup>1</sup>H-proton magnetic resonance spectroscopy differentiates dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD* 40:953–966.

Zhong X-M, Hou L, Luo X-N, Shi H-S, Hu G-Y, He H-B, Chen X-R, Zheng D, Zhang Y-F, Tan Y, Liu X-J, Mu N, Chen J-P, Ning Y-P (2013) Alterations of CSF Cystatin C Levels and Their Correlations with CSF A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42 Levels in Patients with Alzheimer's Disease, Dementia with Lewy Bodies and the Atrophic Form of General Paresis. *PLOS ONE* 8:e55328.

# Annexes

## Annexe 1 : Liste des publications et communications

### Liste des publications (publiées / acceptées) :

Chabran E, Roquet D, Gounot D, Sourty M, Armspach J-P, Blanc F: Functional Disconnectivity during inter-task resting state in dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2018;45:105–120.

Chabran E, Noblet V, Loureiro de Sousa P, Demuynck C, Philippi N, Mutter C, Anthony P, Martin-Hunyadi C, Cretin B, Blanc F: Changes in gray matter volume and functional connectivity in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease and normal aging: implications for fluctuations. *Alzheimers Res Ther* (accepté).

Bouvet C, Borel V, Furcieri E, Chabran E, Landre L, Blanc F : Le discours narratif dans la maladie à corps de Lewy et la maladie d'Alzheimer. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2019;17(2):199–210.

### Liste des communications orales :

Chabran E, Noblet V, Mondino M, Blanc F: Fluctuations cognitives dans la maladie à corps de Lewy : apport de l'IRM anatomique et fonctionnelle de repos. 4<sup>ème</sup> congrès annuel de la Société française de résonance magnétique en biologie et médecine (SFRMBM), Strasbourg, France, mars 2019.

Chabran E, Roquet D, Gounot D, Sourty M, Armspach J-P, Blanc F: Connectivité fonctionnelle au repos et pendant une tâche visuoperceptive chez des sujets avec démence à corps de Lewy et maladie d'Alzheimer. Journée Scientifique d'imagerie et robotique médicales dans le Grand Est (IRMGE), Strasbourg, avril 2018.

### Liste des communications affichées :

Chabran E, Noblet V, Mondino M, Blanc F: Neural correlates of fluctuations in dementia with Lewy bodies: a functional and structural MRI study. 14th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (AD/PD™) Lisbon, Portugal, March 2019.

Chabran E, Roquet D, Gounot D, Sourty M, Armspach J-P, Blanc F: Functional Disconnectivity during Inter-Task Resting State in Dementia with Lewy Bodies. Society for Neuroscience annual meeting (SfN), San Diego - California, USA, November 2018.

Chabran E, Botzung A, Noblet V, Blanc F: Neural correlates of cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies: a multimodal MRI study. Alzheimer's Association International Conference (AAIC), Chicago - Illinois, USA, July 2018.

Chabran E, Roquet D, Gounot D, Armspach J-P, Blanc F: Visual-perceptual disturbances in dementia with Lewy bodies: a functional MRI study. International Conference AD/PDTM Vienna, Austria, March-April 2017.

Chabran E, Roquet D, Gounot D, J-P, Blanc F: Visual-perceptual impairments in dementia with Lewy bodies: a fMRI study. 13<sup>th</sup> Réunion francophone sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés (RFMASA), Lyon, France, juin 2016.

## Annexe 2 : Questionnaire utilisé pour l'évaluation des fluctuations (Mayo Clinic Fluctuation Scale)

La **Mayo Clinic Fluctuation Scale** (ou Mayo Clinic Composite Fluctuation Scale), que nous avons utilisée dans les études de ce travail de thèse, est un test rapide élaboré par Ferman et al. [2004] à partir d'un premier questionnaire, qui comportait à l'origine 19 items. Les questions sélectionnées pour constituer le test rapide de la Mayo Clinic Fluctuation Scale correspondent aux items ayant permis de différencier significativement les patients MCL et MA dans l'étude de Ferman et al. [2004]. Ces items sont indiqués en gras dans le tableau ci-dessous, proposé en matériel supplémentaire de leur article.

Référence de l'étude :

Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Knopman D, Graff-Radford N, Parisi J, Dickson DW (2004) DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology* 62:181–187.

Table E-1: Percentage of normal controls and patients with item endorsement

MAYO CLINIC FLUCTUATIONS SCALE	Normal n=200 %yes/*	AD n=70 %yes/*	DLB n=70 %yes/*	X <sup>2</sup> AD vs DLB
1. Have there been abrupt changes in the patient's thinking or mental state?	1.5	24.3	37.1	2.14
2. Are there changes in his/her abilities that fluctuate (come and go)?	6.0	72.9	87.1	3.61
3. Does the patient have difficulty focusing attention?	2.0	58.6	78.6	5.60
4. Is he or she easily distractible?	2.5	52.9	64.3	1.44
5. Does the patient have trouble keeping track of what is said?	6.0	65.7	77.1	1.72
<b>6. Are there times when the patient's flow of ideas seem disorganized, unclear or not logical?</b>	<b>3.5</b>	<b>58.6</b>	<b>85.7</b>	<b>11.50<sup>α</sup></b>
7. Are there times when he or she unpredictably switches from subject to subject when speaking?	4.5	32.9	51.4	4.22
<b>8. How often is the patient drowsy and lethargic during the day, despite getting enough sleep the night before?</b> a) All the time or several times a day*    b) Once a day or less	<b>6.5</b>	<b>27.1</b>	<b>72.9</b>	<b>27.50<sup>α</sup></b>
<b>9. How much time does the patient spend sleeping during the day (before 7:00pm)?</b> a) 2 hours or more*    b) Less than 2 hours	<b>7.0</b>	<b>27.1</b>	<b>67.1</b>	<b>20.90<sup>α</sup></b>

10. During the day, does the patient get confused to the point of being unaware of what is going on around him/her?	1.0	17.1	32.9	3.80
<b>11. Does the patient stare into space for long periods of time?</b>	<b>1.0</b>	<b>12.9</b>	<b>34.3</b>	<b>7.77<sup>α</sup></b>
12. Does he/she seem blank, zoned out or switched off at times?	0.5	31.4	50.0	4.26
13. Does the patient have thinking problems on some days BUT not on other days?	4.5	61.4	70.0	0.79
14. Does the patient have daytime thinking problems that come and go, or that fluctuate from being poor to fairly good?	1.5	62.9	77.1	2.75
15. Are there times when the patient cannot figure out how to do a task, BUT LATER can figure it out easily? If Yes, please describe.	5.0	61.4	67.1	0.00
16. Does he/she have thinking problems that are worst in the evening?	0.0	24.3	25.7	1.49
17. Which best describes the patient's ability to concentrate or focus attention during the day? a. usually good    b. usually fair    c. usually poor d. varies from poor to good	0.0	17.1	27.1	0.35
18. Which best describes the patient's ability to remember recent information? a. usually good    b. usually fair    c. usually poor d. varies from poor to good*	2.0	27.1	21.4	1.30
19. When the patient hears what is said, which best describes his/her ability to understand it? a. usually good    b. usually fair    c. usually poor d. varies from poor to good*	1.0	21.7	12.9	x

Items 1-7, 10-16 responses include yes, no, don't know; %yes = affirmative response to yes/no items; \* = affirmative response to specified items; <sup>α</sup> = p < 0.01 for AD vs. DLB comparisons with Yates' continuity correction used for dichotomous items.

### Version française des items utilisés dans nos études :

	Participant	Accompagnant
Êtes-vous (est-il/elle) somnolent ou léthargique pendant la journée, alors que vous avez (il/elle a) suffisamment dormi a nuit précédente ?	Oui /non	Oui /non
Dormez-vous (dort-il/elle) plus de 2 heures pendant la journée (avant 7 heures du soir) ?	Oui /non	Oui /non
Vous (lui) arrive-t-il d'avoir le regard fixe pendant de longues périodes ?	Oui /non	Oui /non
Avez-vous (a-t-il/elle) des épisodes pendant la journée où le flot de vos (ses) idées est désorganisé, peu clair ou illogique ?	Oui /non	Oui /non

Les scores utilisés dans nos 3 études correspondent à une note sur 4 points (1 par item), pour lequel nous avons à chaque fois conservé la note la plus élevée parmi les deux notes renseignées (participant et accompagnant), au moment de la visite médicale la plus proche de l'examen IRM.

Annexe 3 : Communication affichée de Sourty et al. [2017]

# MODÉLISATION MARKOVIENNE CACHÉE PRODUIT DE LA DYNAMIQUE DE LA CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE DU RÉSEAU DE SAILLANCE DANS LA MALADIE À CORPS DE LEWY

Marion Sourty<sup>1</sup>, Daniel Roquet<sup>1</sup>, Laetitia Degiorgis<sup>1</sup>, Jean-Paul Armspach<sup>1</sup>, Frédéric Blanc<sup>1,2</sup>



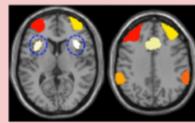
<sup>1</sup>Université de Strasbourg, CNRS, FMTS, ICube - UMR 7357, Strasbourg, FRANCE  
<sup>2</sup>Dpt de Gériatrie, CMRR, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, FRANCE  
 marion.sourty@icube.unistra.fr



## 1 - Contexte et Objectifs

- **Dynamique de la Connectivité Fonctionnelle (DCF)** : Analyse des variations de connectivité entre les régions cérébrales au cours d'une session d'IRM fonctionnelle.
  - **Modèle de Markov Caché Produit (MMC-P)** : MMC multi-dimensionnel capable d'apprendre les dépendances temporelles entre des processus en interactions.
  - **Maladie à corps de Lewy (MCL)** : 2ème démente neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer. Principaux critères cliniques : fluctuations cognitives, hallucinations visuelles, syndrome parkinsonien.
- L'insula présente une connectivité statique altérée dans la MCL. Quel est son comportement en dynamique ?
- Objectifs :**
- Comparer et analyser les variations de DCF au sein du réseau de saillance ;
  - Étude plus approfondie sur le comportement entre l'insula et les autres aires de ce réseau.

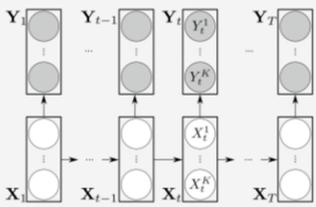
L'insula, aire d'intérêt du réseau de saillance



## 2 - MMC-Produit (MMC-P)

Un MMC-P  $\lambda$  est :

- un MMC standard construit sur un jeu  $\{\lambda^k\}$ ,  $1 \leq k \leq K$ , de MMC, qui prend en compte les dépendances temporelles [1].
- un processus doublement stochastique  $(X, Y)$  dont l'espace d'états  $S$  est par définition le produit cartésien de  $S^k$  (avec  $S^k = \{i^k\}$  l'espace d'états de  $X^k$ ), d'où le nom MMC-Produit :  $S \triangleq S^1 \times S^2 \times \dots \times S^K$



$X = (X_1, \dots, X_T)$  : une chaîne de Markov cachée où  $X_t = (X_t^1, \dots, X_t^K)^T$  désigne le vecteur d'états au temps  $t$ .

$Y = (Y_1, \dots, Y_T)$  : la séquence d'observation de  $\lambda$  où  $Y_t = (Y_t^1, \dots, Y_t^K)^T$  est obtenue par la concaténation des observations  $Y_t^k$ .

Fig. 1: Représentation d'un MMC-P. Les cercles transparents représentent les variables cachées  $X_t^k$ . Les cercles gris représentent les observations  $Y_t^k$ . Les rectangles et les dépendances conditionnelles représentées par les flèches illustrent le graphe de dépendance d'un MMC standard.

Les paramètres d'un MMC-P  $\lambda$  sont :

$$\begin{aligned} \pi_i &= P[X_1 = i], & (1) \\ a_{ij} &= P[X_t = j | X_{t-1} = i], & (2) \\ b_j(Y_t) &= P[Y_t | X_t = j] & (3) \end{aligned}$$

**Évaluation** : la vraisemblance  $P(Y|\lambda)$  peut être calculée pour évaluer dans quelle mesure le modèle correspond aux données observées et vice versa.

**Apprentissage** : Le jeu de paramètres du MMC-P  $\theta = \{\pi_i, a_{ij}, b_j(i); i, j \in S, j^k \in S^k, 1 \leq k \leq K\}$  peut être appris de manière itérative pour entraîner le modèle  $\lambda(\theta)$  à produire  $Y$ .

**Décodage** : La séquence d'états optimale  $\hat{X}$ , de dimension  $K$ , et les  $K$  séquences d'états qui en résultent  $\hat{X}^k$ , sachant  $Y$ , peuvent être inférées ou décodées pour conduire à la transcription "symbolique" basée état de  $Y$ .

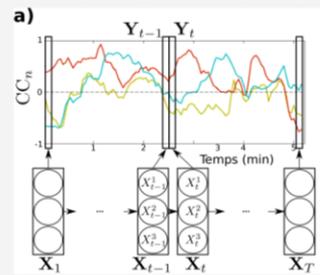
## 3 - Matériels

IRMf de repos (séquence ASL-BOLD) - 6 minutes (120 volumes, TR = 3s)

	sujets	sexe (f / m)	âge (années)	MMSE
MCI-MCL	48	22 / 26	67,9 ± 8,7	29,0 ± 1,0
D-MCL	31	14 / 17	71,9 ± 8,9	28,2 ± 1,2
Témoins	23	10 / 13	65,5 ± 9,0	22,2 ± 3,7

MCI-MCL : MCL au stade de troubles cognitifs légers  
 D-MCL : MCL au stade de démence légère

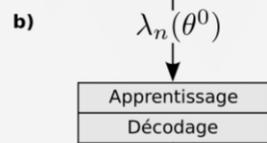
## 4 - Méthode



- Création du masque des régions du réseau de saillance (ACI sur les témoins).

Par sujet :

- Extraction de  $N = 7$  aires du réseau de saillance et de leur décours temporel.
- $CC_n = \{cc_{n,m}(t)\}$  représente l'évolution du coefficient de corrélation  $cc$  pour chaque paire de décours temporels associés à la région  $n$  et à la région  $m \neq n$ , pour chaque aire  $n$ .
- Le MMC-P  $\lambda_n$  est construit sur  $K$  MMC  $\lambda^k$  avec  $1 \leq k \leq K = N - 1 = 6$ .
- L'espace d'état  $S^k$  est composé de 2 états, l'état d'anticorrélation "-1" et l'état de corrélation "+1", de telle manière que l'espace d'état de  $\lambda_n$  est  $S = \{-1, +1\}^K$  (64 états différents).



- Initialisation des paramètres, apprentissage, décodage.

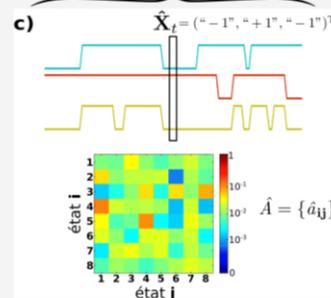


Fig. 2: Modélisation de la DCF [2]

- Séquence d'états cachés  $\hat{X}$  décodée à partir de  $CC_n$ , ainsi que la matrice de transition  $\hat{A}$  obtenue par apprentissage.
- Les DCF sont comparées par paire de mesure de distance entre 2 modèles  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$  :  $D(\lambda_1, \lambda_2) = \frac{1}{T} [\log P(Y_{(2)}|\lambda_1) - \log P(Y_{(2)}|\lambda_2)]$  où  $Y_{(2)}$  est une séquence d'observations générée par le modèle  $\lambda_2$ .
- Un test de Student est réalisé entre l'ensemble de distance  $D_{t-t}$  regroupant les distances entre toutes les paires de sujets "témoin-témoin" et l'ensemble de distance  $D_{t-p}$  regroupant les distances entre toutes les paires de sujets "témoin-patient".

## 5 - Résultats

Comparaison des modèles de DCF :

Aires du réseau de saillance	FG	FD	IG	ID	C	PG	PD
p-val. (T vs. D-MCL)	3.10 <sup>-9</sup>	2.10 <sup>-7</sup>	1.10 <sup>-8</sup>	0,02	5.10 <sup>-6</sup>	1.10 <sup>-3</sup>	2.10 <sup>-3</sup>
p-val. (T vs. MCI-MCL)	0,03	8.10 <sup>-3</sup>	2.10 <sup>-4</sup>	0,9	0,4	0,03	0,6

En rouge, p-valeurs < 0,001. T : Témoins. FG : frontal gauche ; FD : frontal droit ; IG : insula gauche ; ID : insula droite ; C : cingulaire ; PG : pariétal gauche ; PD : pariétal droit.

⇒ Variation significative de la DCF pour les patients déments et les patients MCI par rapport aux témoins pour l'insula gauche. Variation significative de la DCF pour les patients déments par rapport aux témoins pour les aires FG, FD, IG et C.

Caractérisation de la DCF :

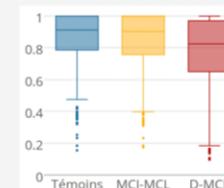


Fig. 3 : Rapport nb corrélation / nb anticorrélation au cours de la session

⇒ Significativement plus d'anticorrélation entre les aires du réseau chez les patients déments par rapport aux sujets témoins et aux patients MCI.

⇒ Significativement moins d'états différents atteints chez les patients déments par rapport aux sujets témoins et aux patients MCI.

## 6 - Conclusions & Perspectives

- La DCF révèle des modifications des interactions entre l'insula et les autres aires du réseau de saillance dès le stade MCI de la MCL (alors qu'en statique cette aire est considérée à tort comme toujours connectée au réseau).
- Application de techniques plus approfondies telles que fouille de données, reconnaissance de forme : Pourrait-on utiliser les caractéristiques temporelles de la connectivité fonctionnelle comme biomarqueur d'une maladie ? Est-ce-que la DCF suit des séquences temporelles déterministes lors du repos pour une pathologie donnée ?



## Étude des bases cérébrales de la maladie à corps de Lewy par IRM multimodale

**Résumé :** Deuxième pathologie neurodégénérative cognitive la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer (MA), la maladie à corps de Lewy (MCL) demeure pourtant mal connue et constitue encore aujourd'hui un réel challenge, à la fois sur les plans clinique et scientifique et en matière de santé publique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM), technique non invasive et multimodale, constitue une approche particulièrement prometteuse pour enrichir la compréhension des mécanismes cérébraux sous-jacents à cette maladie. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés aux modifications cérébrales fonctionnelles, structurales et microstructurelles survenant chez les patients MCL aux stades précoces, comparés à des patients MA et des sujets sains âgés, et à leur liens avec certains symptômes-clés de la MCL tels que les fluctuations cognitives. Les études réalisées comprenaient des analyses de connectivité fonctionnelle au cours d'un paradigme visuoperceptif et à l'état de repos, des analyses morphométriques, ainsi que des analyses quantitatives multiparamétriques. Les résultats obtenus mettent en évidence chez les patients MCL aux stades précoces des perturbations de la connectivité fonctionnelle au repos entre le réseau de saillance, le réseau par défaut et les réseaux attentionnels, probablement secondaires à des dysconnexions précoces à l'intérieur du réseau de saillance. Ces changements de connectivité, associés à des modifications subtiles du volume de matière grise au sein du système cholinergique, pourraient contribuer à l'émergence des fluctuations caractérisant la MCL. Enfin, les patients MCL présentent des anomalies de diffusion au sein de la substance grise dans les régions frontales et le cortex cingulaire antérieur, et de la substance blanche dans les régions occipitales et pariétales, susceptibles de favoriser les anomalies de connectivité fonctionnelle.

**Mots-clés :** maladie à corps de Lewy – IRM – connectivité fonctionnelle – morphométrie – fluctuations

---

**Abstract:** Despite being the second most common cognitive neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease (AD), dementia with Lewy bodies (DLB) is still poorly understood and represents a major scientific, clinical and public health problem. Magnetic resonance imaging (MRI), as a non-invasive and multimodal technique, constitutes a promising approach to improve the understanding of the underlying cerebral bases of this disease. In this thesis project we addressed the functional, structural and microstructural cerebral changes in patients in the early stages of DLB compared with AD patients and healthy elderly subjects. We also investigated the links between these changes and some key-symptoms of DLB such as cognitive fluctuations. For that purpose, we combined functional connectivity analyses during a visual-perceptual paradigm and during resting-state, morphometric analyses and quantitative multiparametric analyses. DLB patients showed significant functional connectivity disturbances between the salience network, the default mode network and attentional networks, that could arise from early disconnections within the salience network. These connectivity changes, along with subtle grey matter volume reductions in regions of the cholinergic system, could contribute to the fluctuations characterizing DLB. In addition, we found gray matter diffusion changes in frontal regions and in the anterior cingulate cortex, associated with white matter diffusion changes in parietal and occipital regions in DLB patients, that could contribute to the functional connectivity abnormalities.

**Key-words:** dementia with Lewy bodies – MRI – functional connectivity – morphometry - fluctuations