

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

Fatma Gargouri

▶ **To cite this version:**

Fatma Gargouri. 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. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2017. Français. NNT : 2017PA066487 . tel-01803944

HAL Id: tel-01803944
https://theses.hal.science/tel-01803944

Submitted on 31 May 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Pierre et Marie Curie
Ecole doctorale Cerveau Cognition Comportement (ED3C)
Centre de Neuro-Imagerie et de Recherche (CENIR)

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

Par Fatma GARGOURI

Thèse de doctorat en Neuroscience

Dirigée par Pr. Stéphane LEHÉRICY

Présentée et soutenue publiquement le 14 Décembre 2017

Devant un jury composé de :

Rapporteurs	Pr. Claire BOUTET	CHU Saint-Etienne, Service de Radiologie Saint Etienne France
	Dr. Nicolas MENJOT DE CHAMPFLEUR	Département de Neuroradiologie, Hôpital de Montpellier, France
Examinateurs	Pr. Pascal BELIN	Institut des Neurosciences de La Timone, Aix-Marseille Université, Marseille, France.
	Pr. Habib BENALI	Centre PERFORM, Université Concrodia, Montréal, Canada
Président de jury	Pr. Yves BURNOD	Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à exprimer mes plus vifs et sincères remerciements au Pr. Stéphane LEHÉRICY, mon directeur de thèse, de m'avoir accueillie dans son équipe et d'avoir toujours consacré beaucoup de temps et d'énergie à me guider, me conseiller et me soutenir. Il a su me témoigner de sa confiance tout au long de mes travaux, en me laissant une grande liberté dans mes initiatives. Il m'a aidé à progresser tant sur le plan scientifique que relationnel, grâce à ses remarques pertinentes et ses précieux conseils.

Merci à Pr. Claire BOUTET et à Dr. Nicolas MENJOT DE CHAMPFLEUR d'avoir bien voulu être rapporteurs de ma thèse.

Merci également à Pr. Habib BENALI, Pr. Pascal BELIN et Pr. Yves BURNOD pour avoir accepté avec enthousiasme d'être membres de mon jury de thèse.

J'adresse mes remerciements à tous les membres de la plateforme Centre de NeuroImagerie et Recherche (CENIR).

J'adresse mes remerciements à tous les membres du laboratoire de recherche Advaced Technologies for medecine and signals (ATMS) à Sfax en Tunisie.

Je remercie Romain VALABREGUE de m'avoir donné l'opportunité de découvrir le domaine de la neuro-imagerie grâce à son master et de m'avoir fait profiter de son expertise de traitement et l'analyse des données en imagerie magnétique fonctionnelle et structurelle.

Je remercie Cécile GALLEA, d'avoir toujours été là pour m'aider et me conseiller

dès que le travail sortait de mon domaine de compétences. Je la remercie également pour ses explications instructives.

Je remercie Lydia YAHIA CHERIF pour ses conseils et pour son investissement et son enthousiasme aux analyses statistiques de mes travaux de thèse.

Je remercie Sihem CHOUIGUI, d'avoir eu la patience et l'efficacité de s'occuper de mon dossier administratif.

Je remercie Pr. Marie VIDAILHET pour l'aide qu'elle m'a apportée dans tout ce qui touche la maladie de Parkinson.

Je remercie également l'équipe «Movement investigation and therapy – MOVIT» de l'ICM et particulièrement Nadia PYATIQORSKAYA et Marie MONGIN.

Je tiens à exprimer ma gratitude et mes vifs remerciements à Pr. Alexandra DURR pour l'aide qu'elle m'a apportée dans tout ce qui touche à la maladie de Huntington.

Un grand merci à Arnaud MESSÉ, pour son aide inconstestable tout au long de mes avancées sur le plan méthodologique, tous ses conseils et pour son investissement pour l'explication de la théorie des graphes.

Je remercie Vincent PERLBARG, de m'avoir donné l'opportunité de découvrir le domaine de l'imagerie par raisonnace magnétique fonctionnelle et de m'avoir fait profiter de son expertise.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance et mes remerciements à Pr. Habib BENALI, d'avoir suivi mes travaux de recherche durant ces années tout en m'apportant des critiques permettant l'amélioration de ma thèse.

Je tiens à remercier Sébastien DELPHINE pour sa générosité et pour toutes les discussions que nous avons eues et qui ont fait émerger de nouvelles idées et permis de les mettre en oeuvre. Je le remercie aussi pour son investissement pour la relecture et la correction du manuscrit.

Je remercie l'équipe responsible à l'acquisition au CENIR pour leur aide indispensable à l'acquisition des images qui ont servi à tous les travaux de ce manuscrit.

Je remercie tous les memebres de l'ICM de m'avoir permis d'accomplir ma

thèse dans les meilleures conditions.

Je remercie l'administration de l'ICM et particulièrement Caroline VUILLARD, Dorothée GUILBERT et Patricia OLIVIERO.

Je remercie l'administration de l'UPMC et particulièrement Gael THIEULLENT et Patricia ZIZZO et Alain TREMBLEAU.

Je remercie les Ajités pour leur organisation des afterworks et des soirées qui nous ont permis de faire de nouvelles connaissances.

Je remercie également toutes les personnes avec lesquelles j'ai collaboré dans le cadre de cette thèse.

Ces quatre années de recherche se sont passées dans un environnement chaleureux et convivial dans la salle 1001. Une pensée particulière pour, Sophie, Fernando, Eric, Isaac, Clara, Claire, Maya, Fransesca, Gizem et Olivier. Je vous remercie pour les beaux moments partagés lors des déjeuners et surtout pendant les petites pauses ainsi que de drôles de choses. Je les remercie pour leur gentillesse et pour toutes les agréables discussions que nous avons eues que ce soit de sciences ou pas. Nous avons peu à peu découvert le monde de la recherche : les présentations, abstracts, heures sup, mais aussi les conférences, et autres... J'ai eu le plaisir de rencontrer beaucoup de personnes avec lesquelles cela a toujours été un grand plaisir pour moi d'avoir des échanges pendant la pause déjeuner, les pauses café et dans le couloir.

Il est à présent temps de remercier toutes les personnes de mon entourage, qui ont tenté tant bien que mal de comprendre à quoi j'occupe mes journées. Si j'ai abouti à ce travail aujourd'hui, c'est bien grâce à vous.

Je tiens à remercier de tout mon cœur mes parents, de m'avoir appris à toujours persévérer et donner le meilleur de moi-même. Je les remercie de m'avoir toujours donné les bons conseils et pour tout le soutien, la confiance et l'encouragement qu'ils m'ont apportés tout au long de mes études. Je leur dédie cette thèse qui est l'aboutissement d'un travail qu'en tout temps ils m'ont aidé et permis d'accomplir.

Je remercie tous les membres de ma famille.

Un grand merci à mon petit frère Hassen, pour son encouragement, son soutien et surtout pour tous les beaux moments que nous passions ensemble.

Je tiens à remercier vivement mes beaux-parents pour leurs encouragements

sans limites et leur soutien affectif. Je leur remercie également pour leur générosité et leur patience tout au long de ces dernières années.

Je remercie également mes belles sœurs et leurs maris ainsi que leurs enfants, pour leur intérêt à mon parcours, leur confiance et surtout pour tous les moments magnifiques que nous partageons ensemble.

Merci à toutes mes tantes, tous mes oncles, toutes mes cousines et tous mes cousins.

Merci à tous mes amis.

Un incommensurable merci à mon mari Amin, celui qui me réconforte, me soutient, me supporte, m'aime, chaque jour, chaque minute, quelles que soient les circonstances. Je le remercie de tout cœur pour l'épaule réconfortante qu'il a su m'offrir, pour les attentions délicates qu'il me porte chaque jour et la tolérance qu'il a eu à mon égard dans les moments de stress ou de doutes. Je le remercie d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir toujours encouragée à aller vers l'avant. Je le remercie surtout pour tout le soutien qu'il m'a apporté jour après jour pendant cette dernière ligne droite et pour la patience dont il a fait preuve pendant les moments durs de cette thèse.

Je vous remercie tous sincèrement.

Fatma

Table des matières

Table des matières ix

Table des figures xii

Résumé xiii

Introduction xvii

Liste des publications xxi

1 Contexte et état de l'art 1

1 L'imagerie par résonance magnétique cérébrale 3
1.1 Imagerie par résonance magnétique 4
1.1.1 Principe général (l'origine du signal) 4
1.1.2 Excitation et relaxation par une onde radiofréquence . . . 6
1.2 Formation de l'image 7
1.2.1 Mesure du signal IRM 7
1.2.2 Contrastes 7
1.2.3 Gradients : Encodage du signal 8
1.2.3.1 Gradient de sélection de coupe (Gss) 9
1.2.3.2 Gradient de codage de phase (Gj) 9
1.2.3.3 Gradient de codage de fréquence (Gw) 10
1.2.3.4 Reconstruction de l'image (Combinaison des gradients) 10
1.3 IRM fonctionnelle 11

1.3.1 Principe générale de l'IRMf . . . 12
1.3.2 Origine du signal BOLD : la désoxyhémoglobine . . . 12
1.3.2.1 Contraste BOLD . . . 13
1.3.3 IRMf lors de la réalisation d'une tâche . . . 14
1.4 IRMf au repos . . . 15
1.5 Les réseaux fonctionnels cérébraux . . . 16
1.6 Les applications pour l'étude des pathologies cérébrales . . . 17
1.7 Conclusion . . . 17

2 Méthodes d'analyse de la connectivité fonctionnelle 19
2.1 La connectivité fonctionnelle . . . 20
2.2 Les artefacts en IRMf au repos . . . 21
2.2.1 Artefacts liés au bruit du système . . . 21
2.2.1.1 Artefacts liés au bruit d'instabilité du scanner . . . 21
2.2.1.2 Artefacts liés au bruit thermique . . . 21
2.2.2 Artefact de susceptibilité magnétique . . . 22
2.2.3 Artefacts liés au bruit physiologique non BOLD . . . 22
2.2.4 Artefacts liés aux mouvements de sujet . . . 22
2.3 Méthodes de traitement et d'analyse . . . 23
2.3.1 Prétraitement des images IRMf au repos . . . 23
2.3.1.1 Correction des artefacts liés au bruit d'instabilité du scanner . . . 23
2.3.1.2 Correction des artefacts liés au bruit thermique . . . 23
2.3.1.3 Correction des artefacts liés au bruit physiologique non BOLD . . . 24
2.3.1.4 Correction des artefacts liés aux mouvements de sujet . . . 24
2.3.1.5 Correction des artefacts liés à la technique d'acquisition des coupes . . . 25
2.3.2 Importance du choix du prétraitement . . . 25
2.3.3 Les approches de calculs de la connectivité fonctionnelle . . . 26
2.3.4 Approche par graine (Seed based analysis) . . . 27
2.3.5 Théorie des graphes . . . 28
2.3.6 La notion du petit-monde (small-world) . . . 29
2.3.6.1 Propriétés du petit-monde (small-world) . . . 31
2.3.6.2 Les autres mesures de la théorie des graphes . . . 32
2.3.6.3 Comment identifier qu'un réseau est un réseau petit-monde ? . . . 34
2.3.6.4 Principes de ségrégation et d'intégration . . . 34
2.4 Conclusion . . . 35

3 Pathologies de mouvement **37**
3.1 La maladie de Huntington . . . 38
3.1.1 Généralité sur de la maladie de Huntington . . . 38
3.1.2 Présentation clinique . . . 39
3.1.2.1 Troubles du mouvement . . . 39
3.1.2.2 Troubles cognitifs . . . 39
3.1.2.3 Troubles psychiatriques . . . 39
3.1.3 Étiologie de la maladie de Huntington . . . 40
3.1.4 Les lésions neuropathologiques de la maladie de Huntington . . . 40
3.1.5 L'IRM dans la maladie de Huntington . . . 41
3.1.5.1 Imagerie structurelle . . . 41
3.1.5.2 Corrélation avec les signes cliniques . . . 41
3.1.5.3 Imagerie fonctionnelle . . . 41
3.2 La maladie de Parkinson . . . 42
3.2.1 Généralités sur la maladie de Parkinson . . . 42
3.2.2 Présentation clinique . . . 42
3.2.2.1 Les principaux signes cliniques de la maladie de Parkinson . . . 42
3.2.2.2 Les troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson . . . 43
3.2.3 Étiologie de la maladie de Parkinson . . . 44
3.2.4 Les lésions neuropathologiques de la maladie de Parkinson . . . 44
3.2.5 L'imagerie par résonance magnétique et l'imagerie par résonance fonctionnelle au repos dans la maladie de Parkinson 46
3.2.5.1 L'imagerie par résonance magnétique structurelle 46
3.2.5.2 L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle au repos dans la maladie de Parkinson . . . 46

4 Conclusion générale et présentation des travaux de recherche **49**

2 Contributions et Projets de recherche **51**

5 Article : Influence des procédures de prétraitement des données sur les mesures de la théorie des graphes en IRMf au repos **53**
5.1 Introduction . . . 54
5.2 Objectifs de l'étude . . . 55
5.3 Matériels et méthodes . . . 55
5.3.1 Définition des stratégies . . . 55

5.3.2 Acquisition des données IRM et IRMf au repos 56
5.3.3 Construction des réseaux 56
5.3.4 Analyses statistiques 57
5.4 Résultats 57
5.5 Conclusion 58
5.6 Article 58

6 Étude longitudinales de la connectivité fonctionnelle des circuits ganglions de la base – cortex dans la maladie de Huntington 83
6.1 Présentation générale du travail 84
6.2 Objectifs 84
6.3 Matériels et méthodes 85
6.3.1 Sujets 85
6.3.2 Acquisition des données IRM et IRMf au repos 85
6.3.3 Prétraitement des données de l'IRM anatomique et fonctionnelle 85
6.3.4 Traitement et analyse d'images 86
6.3.5 Analyse statistique 87
6.3.6 Résultats 87
6.4 Conclusion 87
6.5 Article 88

7 Article : Rôle de l'atteinte du cerveau basal antérieur dans les déficits cognitifs de la maladie de Parkinson 107
7.1 Présentation générale du travail 108
7.2 Objectifs 108
7.3 Matériels et méthodes 108
7.3.1 Sujets 108
7.3.2 Acquisition des données IRM et IRMf au repos 109
7.3.3 Définition des régions d'intérêt 109
7.3.4 Analyse des données de l'IRMd 109
7.3.5 Analyse des données de l'IRMf au repos 110
7.3.6 Analyse statistique 111
7.4 Résultats 111
7.5 Conclusion 112
7.6 Article 112

3 Conclusions et perspectives 139

Conclusions et perspectives 141

4 Annexe **145**

A Organisation structurelle et fonctionnelle du cerveau **147**
A.1 Organisation fonctionnelle du cerveau : 147
A.1.1 Neuro-anatomie 148
A.1.1.1 Structure de la substance grise corticale 149
A.1.1.2 Structure de la substance grise sous-corticale : Les structures profondes des hémisphères (le sous-cortex) : ganglions de la base et les groupes Ch(1,2,3,4) . . . 150
A.1.1.2.1 Les ganglions de la base 150
A.1.1.2.2 Le cerveau basal antérieur 151
A.1.1.3 Structure de la substance blanche 153
A.1.1.3.1 Les fibres d'association 153
A.1.1.3.2 Les fibres commissurales 153
A.1.1.3.3 Les fibres de projection 154
A.2 Neurophysiologie 154
A.2.1 Boucles cortico-sous corticale : connexions anatomiques . 154
A.2.2 Boucles cortico-sous corticale : connexions fonctionnelles 155
A.3 Conclusion 156

B CompCor **157**
B.1 Algorithme général de CompCor 157
B.2 Principe général de tCompCor 158

Table des figures

1.1 Effet du champ magnétique sur les protons (a) Moment magnétique macroscopique de protons à l'état de repos (b) Moment macroscopique de protons soumis à un champ magnétique (c) Moment de précession de chaque proton de pulsation ω_0. Figure adaptée de http ://www.imaios.com/fr/e-cours/e-MRI 5
1.2 Excitation par une onde RF (a) Mouvement de double précession autour de B_0 et de B_1 (b) Mouvement de bascule d'angle θ dans le référentiel tournant. Figure adaptée de [100] 8
1.3 Signal de précession libre et sa décroissance en T2*. Figure adaptée de [100] 11
1.4 Le principe physiologique du signal BOLD 13
1.5 Le principe physique du signal BOLD 14
1.6 La réponse hémodynamique 15
1.7 L'IRMf au repos montant le DMN en orange et le système attentionnel en bleu. Figure adaptée de [40] 17

2.1 La pipeline classique pour l'analyse des données fonctionnelles . 23
2.2 Illustration pour le calcul de la matrice de corrélation 29
2.3 Présentation des 3 types de topologies (a) le réseau régulier (b) le réseau petit-monde (c) le réseau aléatoire. Figure adaptée de [201] 32
2.4 Illustration des différents mesures de la théorie des graphes . . . 33
2.5 σ diminue avec l'augmentation de la densité des arêtes pour un nombre de nœuds fixe d'un réseau 34

3.1 Les circuits cortico-sous corticaux [214] 47

A.1 Système nerveux humain. source https ://fr.wikipedia.org/wiki/Systèmenerveux148
A.2 Les lobes dans le cerveau humain. source http ://www.fondation-lamap.org 149
A.3 Les ganglions de la base. source [99] 151
A.4 Le basale forebrain. source https ://www.neuroscientificallychallenged.com152

B.1 Illustration pour expliquer le principe général de tCompCor . . . 158

Résumé

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permet d'explorer l'activité neuronale en utilisant un contraste endogène qui repose sur les variations de la quantité d'oxygène transportée par l'hémoglobine associées à l'activité neuronale du cerveau. Ce contraste est appelé BOLD (Blood Oxygen Level Dependent). Il a été montré que les fluctuations du signal BOLD corrélaient dans des régions cérébrales distantes permettant de définir des réseaux fonctionnels cérébraux longue distance. Ce phénomène est à la base de la connectivité fonctionnelle qui étudie les corrélations temporelles existant entre les fluctuations du signal BOLD de régions spatialement isolées. Elle peut être mesurée par IRM fonctionnelle (IRMf) lors de la réalisation d'une tâche ou au repos. La connectivité fonctionnelle au repos étudie l'activité spontanée du cerveau. Notre projet de recherche a combiné un aspect méthodologique et deux applications dans le domaine des pathologies du mouvement. Dans la première partie de notre projet nous avons étudié les stratégies de prétraitement des données. L'objectif était d'investiguer l'influence du type de prétraitement ainsi que leur ordre d'application sur l'optimisation de la topologie des réseaux cérébraux. Nous avons comparé 12 stratégies différentes de prétraitement. Dans ces stratégies nous avons appliqué les techniques standards et les plus utilisées avec un ordre d'application différent. Les deux études suivantes ont utilisé l'IRMf au repos pour étudier la physiopathologie de deux pathologies du mouvement : la maladie de Huntington et la maladie de Parkinson. Dans ces pathologies, nous nous sommes centrés sur l'étude des réseaux cérébraux abordés grâce à l'étude de la connectivité fonctionnelle. Nous avons déterminé si l'IRMf au repos et les mesures de la théorie des graphes permettaient d'identifier des biomarqueurs robustes de l'évolution de la maladie de Huntington dans une étude longitudinale. Dans la seconde étude, nous avons

étudié le rôle du cerveau basal antérieur et de ses connexions dans la survenue des troubles cognitifs présentés par les patients atteints de maladie de Parkinson. L'approche par graine était une méthode adaptée à ce type de question.

Abstract

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is a technique that allows exploring neuronal activity using an endogenous contrast based on the oxygenation level of hemoglobin. This contrast is called BOLD (Blood Oxygen Level Dependent). It has been shown that fluctuations of BOLD signal correlated in distant brain regions, defining long-distance brain functional networks. This phenomenon is studied by functional connectivity that studies the temporal functional correlations of BOLD signal in spatially isolated brain regions. Functuonal connectivity may be studied using functional MRI (fMRI) during task performance or at rest. Functional connectivity at rest studies spontaneous brain activity. Our research project has combined a methodological aspect and two applications in the field of movement disorders. In the first part of our project we studied data preprocessing strategies. The objective was to investigate the influence of the preprocessing steps and their order of application on the brain networks' topology. We compared 12 different pretreatment strategies. In these strategies we applied the standard and most used techniques with a different order of application. The following two studies used resting-state fMRI to study Huntington's disease and Parkinson's disease. In these diseases, we focused on the study of the brain networks addressed using functional connectivity. We determined whether resting-state fMRI and graph theory measures were able to identify robust biomarkers of Huntington's disease progression in a longitudinal study. In the second study, we investigated the role of basal forebrain nuclei and their connections in the occurrence of cognitive disorders observed in Parkinson's disease. The seed-based analysis was a suitable method for this type of question.

Introduction

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permet d'explorer l'activité neuronale en utilisant un contraste endogène qui se base sur l'oxygénation de l'hémoglobine c'est à dire la variation de la magnétisation des molécules d'hémoglobines selon qu'elles comportent ou non de l'oxygène. Ce contraste est appelé BOLD (Blood oxygenated Level Dependent). Ce contraste permet d'étudier le fonctionnement cérébral lors de la réalisation de tâches comportementales ou cognitives très diverses. Il a permis de réaliser des progrès considérables dans l'étude du fonctionnement cérébral chez l'homme normal et pathologique. Plus récemment, il a été montré que le contraste BOLD au repos comportait une information importante sur l'activité cérébrale basale alors que le sujet n'exerçait aucune tâche motrice ni cognitive. Cette dernière technique s'appelle l'IRMf au repos. Elle permet de mesurer l'activité spontanée du cerveau. Il a été montré que les fluctuations du signal BOLD au repos corrélaient dans des régions cérébrales distantes permettant de définir des réseaux fonctionnels cérébraux longue distance. C'est la connectivité fonctionnelle. La connectivité fonctionnelle mesure la synchronisation des faibles fluctuations du signal BOLD entre les différentes régions cérébrale [41].

Notre travail de recherche s'est effectué au sein de l'équipe «Movement investigation and therapy – MOVIT» de l'ICM à Paris co-dirigée par le professeur Stéphane LEHERICY et le professeur Marie VIDAILHET. Le programme de recherche est axé sur le développement d'approches et de méthodes évoluées de traitement des signaux pour améliorer la qualité d'interprétation et d'analyse de données dans des applications en imagerie médicale. Un axe de recherche important de l'équipe de MOVIT est d'étudier la physiopathologie des pathologies du mouvement.

Notre projet de recherche a donc combiné un aspect méthodologique et

deux applications dans le domaine des pathologies du mouvement.

Dans la première partie de notre travail, nous avons cherché à optimiser la qualité des données d'IRMf au repos en étudiant les étapes de prétraitement des données. L'analyse et le traitement des données de l'IRMf au repos sont en général réalisés en trois étapes principales incluant le prétraitement, le calcul de la connectivité fonctionnelle et l'analyse statistique.

Le prétraitement (preprocessing en anglais) est une étape primordiale permettant d'améliorer la qualité des données fonctionnelles. En effet, les changements de signal BOLD au repos sont également sensibles aux artefacts. Le prétraitement est la première étape à effectuer avant d'analyser les données fonctionnelles, afin d'améliorer la qualité des données.

Plusieurs approches ont été proposées pour corriger ces artefacts. Le traitement des données IRMf au repos peut s'effectuer avec de nombreuses approches différentes. On distingue deux grands types d'approches. Les approches guidées par une hypothèse, incluant l'approche par graine (seed based analysis en anglais) et la théorie des graphe. Les approches guidées par des données (data driven en anglais) incluant l'analyse en composantes indépendantes.

La théorie des graphes est un cadre mathématique qui permet l'exploration de l'organisation topologique des graphes. Cette dernière permet d'indiquer la hiérarchie éventuelle entre les différentes connexions des régions d'intérêt. Cette méthode a permis aux neuroscientifiques de montrer que les réseaux de neurones ont des propriétés du petit-monde (small-world en anglais) ce qui permet de traiter l'information d'une manière locale et globale. Le principe de cette méthode est d'explorer toutes les régions cérébrales prédéfinies et de quantifier l'interaction entre elles, contrairement à l'approche par graine où nous fixons une région d'intérêt et nous évaluons ses interactions avec d'autres régions.

Dans la première partie de notre projet nous avons étudié les stratégies de prétraitement des données. L'objectif de notre travail était d'étudier l'influence du type de prétraitement ainsi que leur ordre d'application sur l'optimisation de la topologie des réseaux cérébraux. Nous avons comparé sept stratégies différentes de prétraitement. Dans ces stratégies nous avons appliqué les techniques standards et les plus utilisés mais avec un ordre d'application différent.

A partir de ces résultats, les deux études suivantes ont utilisé l'IRMf au repos pour étudier la physiopathologie de deux pathologies du mouvement : la maladie de Huntington et la maladie de Parkinson. Dans ces pathologies, nous nous sommes centrés sur l'étude des réseaux cérébraux abordés grâce à l'étude de la connectivité fonctionnelle.

Dans la première étude, nous avons déterminé si l'IRMf au repos et les mesures de la théorie des graphes permettaient d'identifier des biomarqueurs robustes de l'évolution d'une pathologie neurodégénérative qui pourraient être

utilisés comme 'indicateurs de résultats' dans les essais cliniques. Pour cela, nous avons appliqué la théorie des graphes afin d'étudier la topologie des réseaux cérébraux dans la maladie de Huntington suivis annuellement sur une période de deux ans en les comparant aux sujets sains. La méthode de la théorie des graphes permet d'étudier les synchronisations longues distances sur l'ensemble du cerveau.

Dans la seconde étude, nous avons étudié le rôle d'une région particulière et de ses connexions dans la survenue des troubles cognitifs présentés par les patients atteints de maladie de Parkinson. L'approche par par graine est une méthode adaptée à ce type de question. Elle permet de regarder particulièrement la corrélation d'une région précise avec le reste du cerveau. Dans cette étude nous avons donc utilisé l'approche par graine pour étudier le rôle des noyaux cholinergiques du cerveau basal antérieur (noyaux septal, de la bandelette diagonale et basal de Meynert) dans les déficits cognitifs dans la maladie de Parkinson. Dans cette approche, la région du noyau basal est considérée comme une graine dont nous recherchons les connexions cérébrales à l'aide du modèle linéaire généralisé (GLM). Après avoir isolé les différents réseaux, nous avons étudié les corrélations entre les index de connectivité fonctionnelle et les performances aux tests neuropsychologiques effectués par les patients.

Au cours de notre introduction, nous allons tout d'abord présenter le principe général de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et particulièrement l'IRM fonctionnelle. Puis, nous allons expliquer et montrer les différentes méthodes utilisées dans le traitement de l'IRM fonctionnelle au repos. La seconde partie de la thèse sera consacrée à la présentation de nos contributions méthodologiques ainsi que leurs applications et résultats.

Liste des publications

Publications dans des revues internationales à comité de lecture

- **Fatma Gargouri**, Arnaud Messé, Vincent Perlbarg, Romain Valabregue, Peter McColgan, Lydia Yahia-Cherif, Sara Fernandez-Vidal, Ahmed Ben Hamida, Habib Benali, Sarah Tabrizi, Alexandra Durr, Stéphane Lehéricy. *Longitudinal changes in functional connectivity of cortico-basal ganglia networks in manifests and premanifest huntington's disease.* (2016 ; 37 : 4112-4128). DOI : 10.1002/hbm.23299
- Peter McColgan, Sarah Gregory, Adeel Razi, Kiran K. Seunarine, **Fatma Gargouri**, Alexandra Durr, Raymund A. C. Roos, Blair R. Leavitt, Rachael I. Scahill, Chris A. Clark, Sarah J. Tabrizi, Geraint Rees, and the Track On-HD Investigators. *White matter predicts functional connectivity in premanifest Huntington's disease.* Annals of Clinical and Translational Neurology. (2017 ; 4 : 106-118). DOI : 10.1002/acn3.384

Publications soumis et en cours de révision

- **Fatma Gargouri**, Fathi Kallel, Sebastien Delphine, Ahmed Ben Hamida, Stéphane Lehéricy, Romain Valabregue. *The influence of preprocessing pipelines on quality and graph theory measures using resting state fMRI data*
- **Fatma Gargouri**, Cécile Gallea, Marie Mongin, Nadya Pyatigorskaya, Romain Valabregue, Marie Sarazin, Lydia Yahia-Cherif, Marie Vidailhet, Stéphane Lehéricy. *Contribution of basal forebrain damage to cognitive deficits in Parkinson's disease*

Communications dans des congrès internationaux

- **Fatma Gargouri**, Sebastien Delphine, Stéphane Lehéricy, Ahmed Ben Hamida. *The influence of preprocessing steps on functional connectivity in resting state fMRI.* International Conference on Advanced Technologies for Signal and Image Processing (ATSIP). Publisher : IEEE. Conference Location : Monastir, Tunisia. 2016. DOI : 10.1109/ATSIP.2016.7523062
- **Fatma Gargouri**, Cécile Gallea, Marie Mongin, Nadya Pyatigorskaya, Romain Valabregue, Marie Vidailhet, Stephane Lehéricy. *Anatomical connectivity of the septal nucleus - hippocampal network in Parkinson's disease.* 22nd Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Geneva, Switzerland. 2016.
- **Fatma Gargouri**, Arnaud Messé, Vincent Perlbarg, Romain Valabregue, Peter McColgan, Lydia Yahia-Cherif, Sara Fernandez-Vidal, Ahmed Ben Hamida, Habib Benali, Sarah Tabrizi, Stéphane Lehéricy, Alexandra Durr. *Longitudinal changes in functional connectivity of cortico-basal ganglia networks in manifests and premanifests Huntington's disease.* European Huntington's Disease Network (EHDN), The Hague, The Netherlands. 2016.
- Sophie Bernadette Sébille, Isaac Adanyeguh, Elise Marsan, Sirenia Lizbeth Mondragon-Gonzalez, **Fatma Gargouri**, and Mathieu David Santin. *Comparaison of in vivo and ex vivo high resolution imaging of the mouse brain at 11.7T.* 25th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), Honolulu, USA. 2017.
- Nadya Pyatigorskaya, Rahul Gaurav, Claire Ewenczyk, Cecile Gallea, Romain Valabregue, **Fatma Gargouri**, Eric Bardinet, Isabelle Arnulf, Cyril Poupon, Marie Vidailhet, and Stephane Lehericy. *Region-specific damage in Progressive Supranuclear Palsy studied using multimodal quantitative MRI.* 25th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), Honolulu, USA. 2017.

1

PART

Contexte et état de l'art

1

L'imagerie par résonance magnétique cérébrale

Contents

1.1 Imagerie par résonance magnétique 4
1.1.1 Principe général (l'origine du signal) 4
1.1.2 Excitation et relaxation par une onde radiofréquence . 6
1.2 Formation de l'image 7
1.2.1 Mesure du signal IRM 7
1.2.2 Contrastes 7
1.2.3 Gradients : Encodage du signal 8
1.3 IRM fonctionnelle 11
1.3.1 Principe générale de l'IRMf 12
1.3.2 Origine du signal BOLD : la désoxyhémoglobine 12
1.3.3 IRMf lors de la réalisation d'une tâche 14
1.4 IRMf au repos 15
1.5 Les réseaux fonctionnels cérébraux 16
1.6 Les applications pour l'étude des pathologies cérébrales . . 17
1.7 Conclusion 17

Dans ce chapitre nous allons expliquer les principes de base de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) en définissant le principe général ainsi que les notions de l'excitation et la relaxation. Ensuite nous allons détailler comment le signal est mesuré et comment l'image et formée. Et en dernier lieu,

nous allons présenter l'IRM fonctionnelle (IRMf) tout en expliquant l'origine du signal, le contraste BOLD (blood oxygen level dependent) et l'IRMf au repos.

1.1 Imagerie par résonance magnétique

L'IRM est basée sur le phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN) décrit par Bloch et Purcell en 1946, mais l'idée d'utiliser ce phénomène pour obtenir des images n'est apparue qu'en 1973 avec les travaux de Lauterbur et Mansfield.
Cette technique fait appel aux champs magnétiques en exploitant des propriétés physiques de la matière au niveau subatomique, en particulier celles de l'eau qui constitue environ les trois quarts de la masse du corps humain. L'IRM, en plus d'être une modalité non invasive et non irradiante, permet donc d'obtenir des informations complémentaires avec une grande résolution spatiale. En clinique, bien que l'utilisation de la tomodensitométrie cérébrale soit encore prédominante en raison de sa plus grande disponibilité, l'IRM est l'outil de prédilection pour l'analyse des structures cérébrales.
Dans le phénomène de RMN, un noyau atomique absorbe le rayonnement électromagnétique à une fréquence spécifique dite de *Larmor*, caractéristique du noyau considéré, en présence d'un fort champ magnétique. Ensuite par le phénomène de relaxation, ce noyau émet un signal possédant des fréquences caractéristiques du milieu étudié. Seuls les noyaux ayant un nombre impair de protons ou de neutrons ou des deux sont concernés par ce phénomène. La particularité de ces noyaux est qu'ils ont un moment magnétique nucléaire non nul. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons à la résonance magnétique du noyau de l'atome d'hydrogène. C'est à partir de la résonance magnétique de ce noyau qu'ont été obtenues les données utilisées dans ce travail de thèse
Ces dernières années, l'utilisation de l'IRM a connu une forte expansion en routine clinique et en recherche clinique et fondamentale. De nombreuses séquences d'acquisition permettent aujourd'hui d'obtenir diverses informations anatomiques, fonctionnelles et structurelles en un unique examen.

1.1.1 Principe général (l'origine du signal)

L'organisme est composé principalement par la molécule d'eau, environ 70%. Le noyau de l'atome d'hydrogène est très abondant dans le corps humain puisqu'il est un des atomes composant la molécule d'eau. Il contient un proton doté d'un moment magnétique microscopique appelé communément spin et noté μ.

A l'état de repos, les protons d'un échantillon tissulaire sont orientés de façon complètement aléatoire. La résultante magnétique macroscopique de ces spins est alors nulle : $M = \sum \mu = 0$.

Soumis à un champ magnétique statique extérieur B_0, les protons s'orientent dans l'axe du champ et se distribuent en deux populations. Certains des spins s'alignent selon la direction du champ B_0 (parallèles) et d'autres s'orientent dans le sens contraire (antiparallèles). Dans le champ magnétique B_0, il y a plus de spins alignés sur le champ (parallèle - faible état d'énergie) que les spins alignés contre le champ (anti-parallèle - état d'énergie élevé). Cette différence de répartition est infime. Elle est de l'ordre de 2 par million pour la température corporelle et un champ magnétique de 0.5 Tesla [82]. Malgré leur très petit nombre, ce sont ces protons en surnombre dans la direction parallèle qui entraînent la naissance d'une aimantation macroscopique non nulle : $M \neq 0$ à l'origine du signal de RMN.

Les protons ne sont pas parfaitement alignés selon l'axe de B_0 mais tournent individuellement en décrivant un cône autour de cet axe. On peut alors imaginer les spins des noyaux atomiques comme des toupies tournant sur elles-mêmes autour de leur axe et effectuant un mouvement rapide de précession autour de l'axe du champ magnétique. Ce mouvement appelé précession s'effectue à une pulsation ω_0 proportionnelle à l'intensité du champ magnétique définie par la relation de *Larmor* :
$\omega_0 = \gamma B_0$, où γ désigne le rapport gyromagnétique.

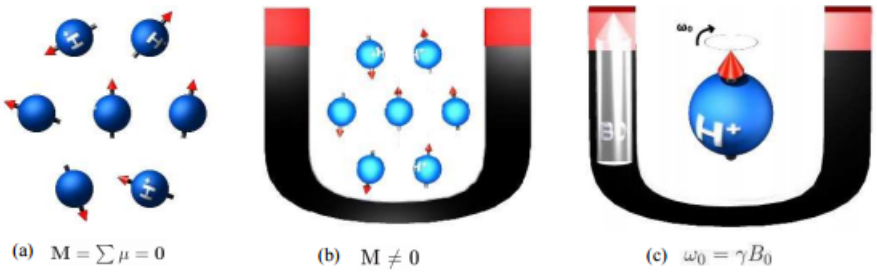


FIGURE 1.1 – Effet du champ magnétique sur les protons (a) Moment magnétique macroscopique de protons à l'état de repos (b) Moment macroscopique de protons soumis à un champ magnétique (c) Moment de précession de chaque proton de pulsation ω_0. Figure adaptée de http ://www.imaios.com/fr/e-cours/e-MRI

1.1.2 Excitation et relaxation par une onde radiofréquence

Comme décrit dans la section précédente, en raison du léger excès de spins parallèles, l'aimantation résultante M qui correspond à l'aimantation macroscopique a une composante longitudinale noté z. En effet, ce vecteur magnétique M peut être décomposé en deux composants orthogonaux : une composante longitudinale z, qui est parallèle au champ B_0, et une composante transversale, située sur le plan xy. La précession correspond à la rotation de la composante transversale autour de l'axe longitudinal.
L'excitation correspond à l'application d'une onde de radiofréquence (RF) sur la population des protons. Cette RF a une fréquence ω_0 et fait naitre un champ magnétique B_1 perpendiculaire à B_0. B_1 va donc avoir comme rôle de faire « basculer » les moments magnétiques de spin pour les placer dans un plan perpendiculaire à la direction du champ statique B_0.
L'échange d'énergie entre deux systèmes à une fréquence spécifique s'appelle résonance. La résonance magnétique correspond à l'interaction énergétique entre les spins et la radiofréquence électromagnétique (RF).
Seuls les protons qui tournent avec la même fréquence que l'impulsion RF répondront à cette impulsion RF. Pendant l'excitation de 90°, la composante longitudinale z diminue et une magnétisation transversale xy apparaît. L'aimantation longitudinale est due à une différence de nombre de spins en parallèle et anti-parallèle. L'aimantation transversale est due au fait que les spins entrent dans la cohérence des phases.
On peut alors mesurer ce mouvement de rotation des spins sous la forme d'un signal oscillant qui a la même fréquence que l'onde excitatrice. Le principe de mesure de signal est expliqué dans la section suivante. C'est ce signal, dit de précession, qu'on mesure en IRM au moyen d'une antenne réceptrice. Cet angle dépend de l'intensité et de la durée pendant laquelle est appliquée l'onde RF. En pratique, le champ magnétique B_1 ou onde RF n'est appliqué que pendant de très courtes durées de quelques millisecondes (ms) de telle sorte que M est basculé d'un angle θ souvent égal à 90°ou à 180°. Une impulsion de 90°bascule M dans le plan xoy et une impulsion de 180°inverse le vecteur d'aimantation Moz.
Lorsqu'on arrête cette impulsion B_1, les moments magnétiques qui se sont écartés de leur axe initial vont revenir vers la direction z sans cesser de tourner. C'est le phénomène de relaxation qui correspond au retour à l'équilibre. Il consiste à la repousse de la composante longitudinale conjointement à une diminution et l'annulation complète de la composante transversale de l'aimantation. Au fur et à mesure que les moments magnétiques retrouvent la direction du champ statique z, le signal oscillant qu'ils émettent va en diminuant, jusqu'à disparaître quand tous les moments magnétiques sont de nouveau alignés longitu-

dinalement, c'est-à-dire dans la direction z. Le temps que mettent les moments magnétiques nucléaires à retrouver leur alignement longitudinal (c'est-à-dire sur la direction z, est appelé le temps de relaxation longitudinal et est noté T1.

1.2 Formation de l'image

Le signal mesuré en IRM provient du vecteur d'aimantation macroscopique des protons des molécules d'hydrogène présentes dans le corps humain. Nous présenterons dans cette section comment est mesuré le signal en IRM. Ensuite, nous expliquerons brièvement comment il est encodé et comment est reconstruite l'image.

1.2.1 Mesure du signal IRM

Le paramagnétisme nucléaire ne peut pas être mesuré directement, car l'aimantation M qui en résulte a la même direction que le champ appliqué B_0, mais avec une intensité souvent négligeable surtout dans les champs magnétiques intenses utilisés en IRM, c'est-à-dire plusieurs teslas dans la plupart des cas. Lors de la phase de relaxation, M suit un mouvement de rotation autour de B_0. Sa composante transversale M_t décroît et sa composante longitudinale M_z croît en même temps. Le mouvement de M_t suit la forme d'une spirale comme le montre la figure 1.1.
Ce mouvement de rotation des spins sous la forme d'un signal oscillant ayant la même fréquence que l'onde excitatrice, représente le signal mesuré en IRM au moyen d'une antenne réceptrice.

1.2.2 Contrastes

Le phénomène de relaxation (c'est-à-dire de retour à l'équilibre) suit une dynamique exponentielle. En fonction du moment où le signal est recueilli. Tout dépend de la durée de ce temps, on peut définir plusieurs contrastes d'image. Il faut un temps infini pour que tous les spins se retrouvent alignés, c'est pourquoi on définit comme temps T1 le temps mis pour retrouver 63 % de l'aimantation longitudinale à l'équilibre. Ce temps de relaxation T1 dépend de l'agitation moléculaire dans le tissu que l'on observe.
Si l'agitation moléculaire est très faible, les atomes d'hydrogène mettront du temps à revenir à l'équilibre. Si l'agitation des molécules d'eau est très forte, comme c'est le cas dans les liquides comme le liquide céphalo-rachidien, la repousse est aussi lente. En revanche, si l'agitation est modérée (c'est-à-dire avec une constante de temps autour de la fréquence de Larmor) comme dans la

graisse ou dans la substance blanche, alors le temps T1 est relativement court. Ces différents T1 tournent autour de 1 seconde pour un champ B_0 de 3 teslas.
Le T2 mesure la disparition de l'aimantation transversale, c'est-à-dire de l'aimantation résultant du fait que les moments magnétiques sont synchrones dans leur rotation dans le plan transversal, perpendiculaire à B_0, où ils ont été amenés par l'onde excitatrice oscillante B_1. En effet, l'agitation moléculaire va faire que les atomes auront des différents moments magnétiques et vont avoir tendance à se déphaser. Cela se traduit par une diminution du signal lié à leur rotation synchrone au cours du temps, dit temps de relaxation transversale noté T2. On définit comme temps T2 le temps mis par l'aimantation transversale pour décroitre à 63 % de la valeur maximale après la bascule RF.
Le temps T2 est spécifique au tissu et est toujours plus court que T1. Autrement dit, la relaxation transversale est plus rapide que la relaxation longitudinale. Les valeurs T2 ne sont pas liées à la force de champ.

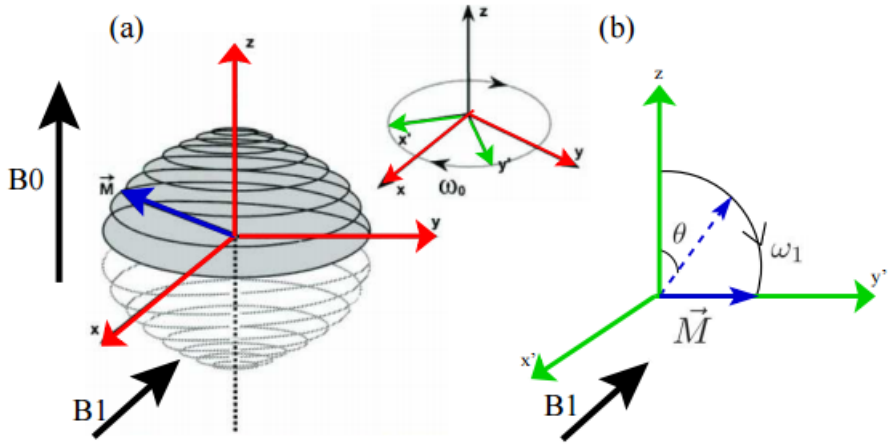


FIGURE 1.2 – Excitation par une onde RF (a) Mouvement de double précession autour de B_0 et de B_1 (b) Mouvement de bascule d'angle θ dans le référentiel tournant. Figure adaptée de [100]

1.2.3 Gradients : Encodage du signal

Pour former une image, il faut localiser dans l'espace le signal qui est reçu par l'antenne réceptrice. Ceci est possible grâce à l'utilisation de gradients de champs magnétique que nous allons appliquer dans les trois plans de l'espace à des moments différents de la séquence : un gradient de sélection de coupe, un gradient d'encodage en phase et un gradient d'encodage de fréquence.

Un gradient est la variation d'une donnée physique dans l'espace. En IRM, nous utilisons des gradients de champ magnétique qui sont linéaires et symétriques. De ce fait le champ magnétique n'est plus uniforme mais est croissant de manière constante. Or nous savons que la vitesse de rotation des protons est dépendante de la valeur du champ magnétique selon la formule de Larmor :

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

où γ désigne le rapport gyromagnétique citer l'équation dans la section précédente
Ainsi un gradient de champs magnétique induit un gradient de vitesse de rotation des protons selon le même axe.

1.2.3.1 Gradient de sélection de coupe (Gss)

Ce gradient est appliqué aux moments des impulsions RF. Nous avons vu que pour qu'il y ait résonnance, il faut que la fréquence de rotation des protons et la fréquence de l'onde émise soient égales. Seuls les spins dont le moment magnétique macroscopique est basculé dans le plan xy sont ceux qui précessent à la même pulsation ω_1 que l'onde RF. Ici les autres protons (ceux qui tournent plus vites ou ceux qui tournent plus doucement) ne vont donc pas entrer en résonnance. Ici, seuls les protons encadrés par la bande passante vont résonner lors de l'application de l'onde de RF. La bande passante correspond à la "gamme" de fréquences qui sera appliquée. En pratique, la bande passante de l'impulsion RF n'est pas modifiée.
L'épaisseur de coupe est définie par la valeur du gradient. Pour sélectionner à chaque fois une coupe différente, il suffit de changer la fréquence de l'onde RF. Par convention, la direction de sélection de coupe est la direction (O_z).

1.2.3.2 Gradient de codage de phase (Gj)

Il va nous permettre dans la coupe choisie par le Gss de différencier chaque ligne de la matrice en attribuant à chacune une valeur de déphasage qui lui est propre. Ce gradient est appliqué après les impulsions RF (donc après les Gss) et avant la lecture du signal. Ce gradient d'encodage de phase sert à créer un déphasage des spins. Il suit la direction (O_y).
L'application d'un gradient G_ϕ selon l'axe oy modifie la fréquence de rotation des spins. Cette dernière s'exprime alors sous la forme :

$$\omega(y,z) = \omega(z) + \gamma G_\phi (y - y0$$

Lorsque l'application de G_ϕ est interrompue, les spins précessent de nouveau à la vitesse $\omega(z)$ mais avec une phase qui dépend de position en l'axe y.

1.2.3.3 Gradient de codage de fréquence (Gw)

Il va nous permettre dans la coupe choisie par le Gss de différencier chaque colonne de la matrice en attribuant à chacune une valeur de fréquence qui lui est propre. Ce gradient est nécessairement appliqué pendant le recueil du signal. A ce titre il est aussi appelé gradient de lecture. Il suit la direction (O_x).
Il sert à créer une différence de vitesse de rotation des spins. L'application d'un gradient de champ magnétique G_ω selon l'axe des x modifie la vitesse de rotation des spins. Cette vitesse s'exprime alors sous la forme $\omega(x,y,z) = \gamma\omega(y,z) + \gamma G_\omega(x - x_0)$. Si on veut maintenir cette différence de vitesse de rotation, il faut appliquer ce gradient pendant l'acquisition du signal car à l'arrêt de ce gradient les spins reprennent la même vitesse angulaire $\omega(y,z)$.

1.2.3.4 Reconstruction de l'image (Combinaison des gradients)

L'encodage en fréquence permet de découper l'objet suivant la direction horizontale x. Afin d'avoir une grille dans laquelle les signaux locaux vont être restitués, il faut effectuer également un découpage de l'objet suivant la direction verticale y. Il s'agit de l'encodage en phase ; Il permet le découpage en lignes, avec chacune de ces lignes ayant une phase donnée.
L'équation du signal revient à construire un espace dont les coordonnées $k_x(t)$, $k_y(t)$ sont des fréquences spatiales. Cet espace ainsi construit est appelé espace k ou espace de Fourier. En effet, la transformée de Fourier bidimensionnelle inverse va nous permettre d'obtenir les aimantations à chaque position. Cet encodage résulte en une relation de Fourier directe entre l'aimantation mesurée et le signal recherché :

$S_z(k_x(t), k_y(t) = \int_x \int_y M_T(t) exp(-j(k_x(t)x + (k_y(t)y))dxdy$

où $k_x(t) = \gamma \int_0^t G_w(u)du$ et $k_y(t) = \gamma \int_0^t G_\phi(u)du$ définissent l'espace k ou plan de Fourier dans lequel l'image sera acquise.
En résumé, pour obtenir l'image d'une coupe d'un objet, nous faisons l'acquisition des données de l'espace k, puis nous appliquons une transformée de Fourier. Pour acquérir les données de l'espace k, nous utilisons un gradient de sélection de coupe, selon z pour que seule la coupe désirée soit excitée. Avant l'acquisition de chaque ligne de l'espace k, un gradient de phase selon y est utilisé. Chaque ligne est obtenue en utilisant un gradient de fréquence suivant la direction x et en échantillonnant les signaux acquis par les antennes. Si l'on souhaite faire une acquisition 3D, le volume entier est excité et le gradient de sélection de coupe est remplacé par un gradient de codage en phase suivant z, pour coder la troisième direction.

Grâce au principe décrit plus haut, l'IRM permet d'acquérir de nombreux types d'images avec des pondérations différentes qui apportent des renseigne-

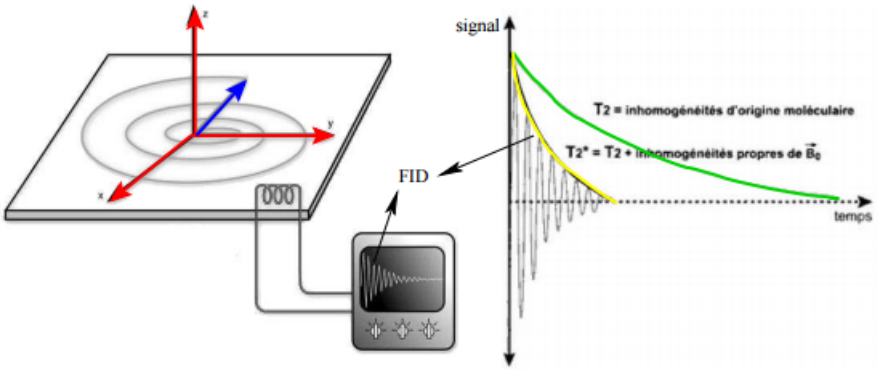


FIGURE 1.3 – Signal de précession libre et sa décroissance en T2*. Figure adaptée de [100]

ments complémentaires sur de nombreux aspects de tels que l'anatomie, la microstructure ou la vascularisation cérébrale. Une technique IRM sera plus particulièrement étudiée dans ce travail de thèse, il s'agit de l'IRMf et en particulier de l'IRMf au repos. Ces techniques seront détaillées dans les chapitres suivants.

1.3 IRM fonctionnelle

Le cerveau humain est l'organe le plus complexe du corps. Il contient plus qu'un billion de neurones, plus qu'un trillion de synapses et il est constitué par des milliers de structures connectées. Ces connexions permettent au cerveau d'effectuer les traitements sensoriel, moteur, cognitif et émotionnel [141, 108].
Il existe plusieurs techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle. Dans notre projet nous nous sommes intéressés par l'IRM fonctionnelle (IRMf). Cette technique a été développée afin de mesurer l'activité neuronale d'une façon indirecte, dites d'imagerie fonctionnelle. Le lien entre l'activité neuronale et le flux sanguin a été découvert par Charles Roy et Charles Sherrington à l'Université de Cambridge en 1890.
L'activité électrique et biochimique des neurones consomme de l'énergie, qui est apportée par le sang sous forme de glucose et de dioxygène (via son transporteur sanguin, l'hémoglobine) [63]. Le cerveau, représentant environ 2% de la masse corporelle, consomme 20% de l'énergie totale de notre corps. Lorsqu'un groupe de neurones devient plus actif, il consomme plus d'oxygène (quelques pourcents supplémentaires) et une vasodilatation locale des capillaires sanguins cérébraux se produit automatiquement pour amener davantage de sang (variable pouvant atteindre 50% d'augmentation voire plus) [141, 108]. C'est ce mécanisme qui est à la base de IRMf.

L'IRMf permet d'explorer l'activité neuronale en utilisant un contraste endogène qui se base sur l'oxygénation de l'hémoglobine c'est à dire la variation de la magnétisation des molécules d'hémoglobine qui est dû à l'oxygène. Ce contraste est appelé BOLD (Blood Oxygen Level Dependent).
Dans cette section nous allons détailler les principes physique et physiologique de l'IRMf. Ensuite, nous présentons l'IRMf au repos.

1.3.1 Principe générale de l'IRMf

L'IRMf consiste à observer les variations de l'oxygénation du sang tout en utilisant un traceur endogène qui est la désoxyhémoglobine. L'hémoglobine se trouve à l'intérieur des globules rouges et permet d'acheminer l'oxygène des poumons vers le cerveau. Elle est présente sous deux formes liée à l'oxygène (oxyhémoglobine) ou non (désoxyhémoglobine).

Le principe de l'IRMf est de mesurer les changements de signal dus aux variations de la concentration de ces molécules et à la réponse hémodynamique. Lors de la présence d'une activité synaptique, il y aura une augmentation locale de consommation d'oxygène.
A cet instant, la concentration veineuse locale en désoxyhémoglobine, par rapport à celle d'oxyhémoglobine, augmente. Il s'ensuit un afflux local de sang chargé en oxygène, soit corrélativement une diminution relative de la concentration en désoxyhémoglobine. Cette variation du taux de désoxyhémoglobine / oxyhémoglobine représente l'effet BOLD mesuré par l'IRMf. Le signal IRM est basé sur les propriétés intrinsèques de l'hémoglobine et la désoxyhémoglobine que nous allons expliquer dans le paragraphe suivant.

1.3.2 Origine du signal BOLD : la désoxyhémoglobine

Le sang contient des globules rouges qui eux-mêmes contiennent une protéine, l'hémoglobine, qui transporte l'oxygène des poumons au reste du corps et en particulier au cerveau. Il existe deux types d'hémoglobine :

- L'oxyhémoglobine (HbO2) qui se trouve dans les globules rouges oxygénés provenant du poumon. L'oxyhémoglobine présente une propriété diamagnétique, c'est à dire qu'elle n'a pas d'effet sur le champ magnétique environnant. Dans la molécule d'oxyhémoglobine, l'oxygène (O2) est lié à l'atome de Fer (Fe) et tous les électrons du Fer sont appariés. Il n'y a donc aucune perturbation du champ magnétique environnant.
- La désoxyhémoglobine (Hb) qui se trouve dans les globules rouges désoxygénés. La désoxyhémoglobine est paramagnétique car les électrons du Fer ne sont pas appariés, d'où un champ magnétique supplémentaire généré par ces électrons.

L'IRM est basée sur l'utilisation dans l'imageur d'un fort champ magnétique. Lorsque le sujet est placé dans le tunnel de l'imageur et effectue une tâche cognitive ou motrice particulière, le sang afflux au niveau des aires cérébrales activées, la quantité d'oxygène augmente localement, ce qui a pour effet de diminuer les inhomogénéités locales du champ magnétique, produisant alors le signal IRM.
Cette modification de la balance hémoglobinique va être responsable d'une homogénéisation du champs magnétique statique se traduisant par une élévation de l'intensité du signal pondéré en séquence T2* avec un retard de 4 à 6 secondes par rapport à l'activation neuronale. Cette variation de la réponse BOLD va se traduire par des modifications du signal IRM dont le décours temporel reflète donc indirectement la variation d'activité neuronale de la région qui peut être étudiée en réitérant l'acquisition en T2* du volume cérébral au cours du temps.

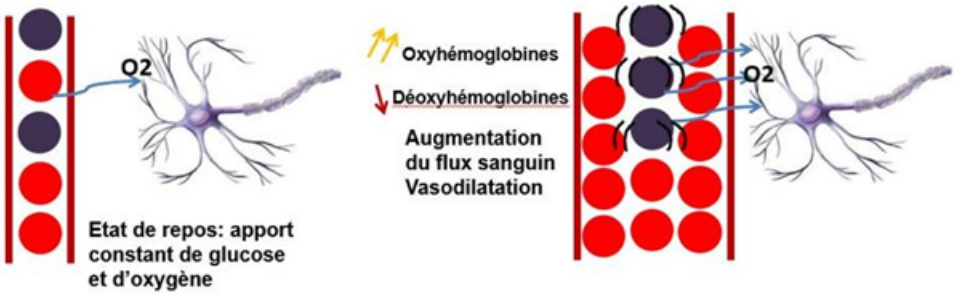


FIGURE 1.4 – Le principe physiologique du signal BOLD

Un matériau paramagnétique quand il est placé dans un champ magnétique fort, a comme propriété que ses atomes s'alignent avec le champ appliqué. Le sang désoxygéné est plus paramagnétique que le sang oxygéné. Comme les molécules d'hémoglobines désoxygénées (Hb) sont paramagnétiques, elles vont provoquer une diminution du signal IRM en pondération T2* à l'origine du signal BOLD.

1.3.2.1 Contraste BOLD

L'effet BOLD permet de localiser les régions actives [141]. Ce contraste illustre le phénomène de couplage neuro-vasculaire. Une activité cérébrale est accompagnée d'une variation hémodynamique. Le signal BOLD reflète les variations locales et transitoires de la quantité d'oxygène transporté par l'hémoglobine

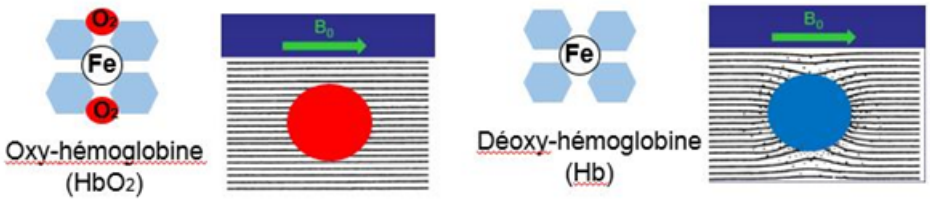


FIGURE 1.5 – Le principe physique du signal BOLD

en fonction de l'activité neuronale. Lorsqu'un ensemble de neurones est en action, l'augmentation locale de l'activité neuronale va engendrer une augmentation de la consommation d'oxygène et donc des Hb de quelques pourcents. Rapidement ce phénomène est compensé par une augmentation du flux sanguin cérébral local par vasodilatation locale des capillaires sanguins cérébraux bien supérieure qui peut atteindre 50 à 100% selon les régions [30]. Ce changement de perfusion cérébrale va provoquer une augmentation de la concentration en HbO2. Le rapport entre les concentrations des HbO2 et des Hb est à la base du contraste BOLD [30]. La résultante de l'augmentation faible de l'extraction d'oxygène par les neurones (entrainant une faible augmentation des Hb) et de l'augmentation forte de la perfusion cérébrale locale (entrainant une augmentation plus importante des Hb) est que le rapport HbO2/Hb diminue et donc le signal IRM monte.

En résumé, une variation du flux sanguin engendre une variation des propriétés magnétiques de l'hémoglobine avec une baisse du rapport HbO2/Hb qui engendre une petite augmentation du signal sur les coupes IRM pondérées en T2* (typiquement de l'ordre de 1 à 5%).

1.3.3 IRMf lors de la réalisation d'une tâche

L'IRMf permet d'étudier le cerveau en action (pendant la réalisation d'une tâche motrice ou cognitive particulièr). Le signal BOLD augmente dans la proximité des régions actives et qui sont responsables à la réalisation de cette tâche. Cette augmentation de débit sanguin qui crée le signal IRM et suit l'activité synaptique n'est pas instantanée. Après la stimulation, la réponse hémodynamique est caractérisée par une augmentation progressive du signal jusqu'à atteindre sa valeur maximale en 6 s ; le signal diminue ensuite jusqu'à prendre une valeur inférieure à sa valeur de départ en 15 s, puis retourne à sa valeur de base en 30 secondes (Figure 1.6). Le signal hémodynamique mesuré par l'IRMf est la concentration sanguine en désoxyhémoglobine. Par conséquent, ce signal reflète directement le processus physiologique et non pas la dispersion

d'un traceur dans la circulation.

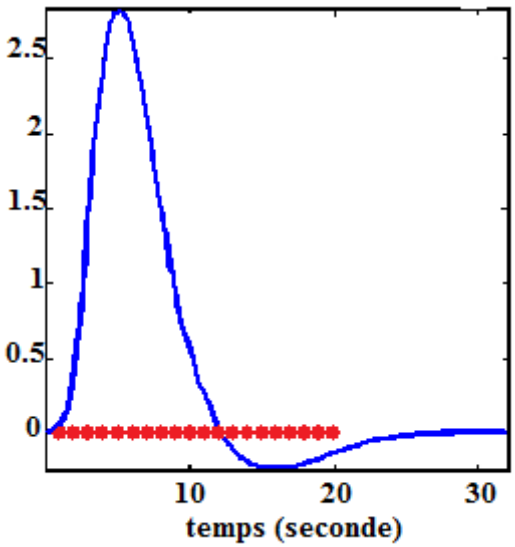


FIGURE 1.6 – La réponse hémodynamique

1.4 IRMf au repos

En 1992, Bharat Biswal a découvert que le cerveau, même au repos, contenait des informations sur son organisation fonctionnelle. Il avait utilisé l'IRMf pour étudier la façon dont différentes régions du cerveau communiquent alors que le cerveau était au repos et ne faisait aucune tâche active.
Il a été démontré que les fluctuations du signal BOLD au repos mesurées en IRMf sont à basses fréquences (0.01 à 0.11 Hz).

Il s'avère que cette activité contient non seulement des fluctuations liées à des artéfacts instrumentaux ou physiologiques mais également une composante de l'activité neuronale basale synchronisée au sein des différents réseaux neuraux [30, 113]. Ainsi, les fluctuations spontanées du signal en IRMf comprennent des fluctuations liées au bruit électronique de l'appareil IRM, au bruit physiologique non-BOLD du sujet (pulsations cardiaques, mouvements respiratoire) et des fluctuations liées au signal BOLD. Ces fluctuations spontanées BOLD sont liées à l'activité neuronale du cerveau au repos [18].
Ces fluctuations spontanées sont utilisées pour évaluer les interactions régionales (connectivité fonctionnelle) qui se produisent entre régions cérébrales distantes lorsqu'un sujet n'exerce pas de tâche explicite. L'étude de la connec-

tivité cérébrale au repos repose sur la mise en évidence de corrélations temporelles fortes entre les fluctuations au repos du signal BOLD dans différentes régions. Des régions cérébrales distantes mais fonctionnellement connectées présentent des fluctuations spontanées du signal BOLD qui corrèlent (Figure 1.7). L'IRMf au repos permet donc l'analyse des communications fonctionnelles du cerveau. Elle ne nécessite pas la coopération active du patient.
La connectivité fonctionnelle est largement utilisée dans les études IRMf au repos pour étudier l'activité neuronale spontanée du cerveau [30, 79, 68, 67, 69, 123, 211, 45, 197]. L'IRMf au repos permet d'étudier la topologie des réseaux cérébraux chez les sujets sains et pathologiques. Elle est utilisée pour étudier les pathologies neurologiques comme la maladie d'Alzheimer [135, 79], la maladie de Parkinson [116] ou des troubles du comportement comme le syndrome de Gilles de la Tourette [207].

1.5 Les réseaux fonctionnels cérébraux

Historiquement, c'est le réseau sensori-moteur qui fut le premier caractérisé en IRMf de repos par la présence d'un niveau très élevé de corrélations temporelles interhémisphériques entre les fluctuations au repos du signal BOLD des cortex sensorimoteurs gauche et droit [30]. L'amélioration des modèles statistiques a ensuite permis l'identification de nombreux autres réseaux fonctionnels moteurs [30], sensoriels [21, 215, 177], cognitifs [215, 67], comportementaux [192] et le réseau cérébral par défaut extraits simultanément du signal d'IRMf de repos [21, 155].

Le réseau du mode par défaut (« default mode network » en anglais ou DMN) occupe une place à part dans l'étude de la connectivité cérébrale au repos de par ses propriétés intrinsèques, organisationnelles et son rôle physiologique supposé qui a fait l'objet de nombreuses publications [40, 80, 127].

Trois régions caractérisent le DMN, le cortex cingulaire postérieur/précuneus, le cortex ventromésial préfrontal et les deux lobules pariétaux inférieurs définissant un réseau médian, paralimbique épargnant les cortex moteurs et sensoriels primaires et impliquant essentiellement des aires associatives hautement connectées ou hubs [40].

D'autres régions ont été plus inconstamment identifiées : le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex cingulaire antérieur, le cortex temporal latéral et l'hippocampe [40, 134].
Le rôle exact du DMN demeure très incertain, mais les structures qui le composent sont impliquées dans de multiples fonctions cognitives et neuropsychologiques très variées [9, 169, 40, 134].

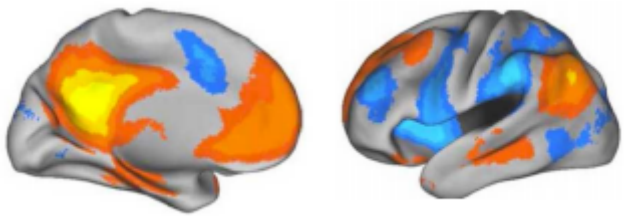


FIGURE 1.7 – L'IRMf au repos montant le DMN en orange et le système attentionnel en bleu. Figure adaptée de [40]

1.6 Les applications pour l'étude des pathologies cérébrales

Les applications de la technique pour l'étude des pathologies se sont rapidement développées en raison de la facilité de réalisation chez les patients, en l'absence de tâche. L'IRMf au repos a montré des anomalies de connectivité fonctionnelle dans de nombreuses pathologies telles que les pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer [79], la maladie de Parkinson [116], la maladie de Huntington [162, 129] et les pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie et la dépression [102]. L'atteinte des réseaux fonctionnels dans les maladies de Parkinson et de Huntington sera précisée dans les chapitres correspondants.

Grâce à cette technique, nous avons donc la possibilité d'explorer ces réseaux cérébraux en l'absence de tâche. Il existe plusieurs méthodes permettant d'analyser cette connectivité fonctionnelle que nous allons détailler dans le chapitre suivant.

1.7 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons expliqué les principes de base de l'IRM en définissant le principe général ainsi que les notions de l'excitation et la relaxation. Ensuite nous avons détaillé comment le signal est mesuré et comment l'image et formée. Et en dernier lieu, nous avons présenté l'IRMf en expliquant l'origine du signal, le contraste BOLD puis l'IRMf et enfin l'IRMf au repos. Dans le chapitre suivant nous allons présenter les méthodes permettant d'analyser la connectivité fonctionnelle au repos.

2

Méthodes d'analyse de la connectivité fonctionnelle

Contents

2.1 La connectivité fonctionnelle 20
2.2 Les artefacts en IRMf au repos 21
2.2.1 Artefacts liés au bruit du système 21
2.2.2 Artefact de susceptibilité magnétique 22
2.2.3 Artefacts liés au bruit physiologique non BOLD 22
2.2.4 Artefacts liés aux mouvements de sujet 22
2.3 Méthodes de traitement et d'analyse 23
2.3.1 Prétraitement des images IRMf au repos 23
2.3.2 Importance du choix du prétraitement 25
2.3.3 Les approches de calculs de la connectivité fonctionnelle 26
2.3.4 Approche par graine (Seed based analysis) 27
2.3.5 Théorie des graphes 28
2.3.6 La notion du petit-monde (small-world) 29
2.4 Conclusion 35

Dans le chapitre précédent, nous avons vu que l'IRMf au repos permettait d'évaluer les interactions entre régions cérébrales distantes, quand le sujet n'effectuait aucune tâche explicite. Cette activité du cerveau au repos était observée à travers les variations du signal BOLD.

Dans ce chapitre nous allons expliquer la notion de la connectivité fonctionnelle. Ensuite, nous allons présenter les différentes étapes de prétraitement des données fonctionnelles et montrer l'importance de cette étape dans l'amélioration de la qualité des données de l'IRMf. Finalement nous allons détailler les différentes méthodes d'analyses, tout en précisant les étapes de prétraitement ainsi que les approches de calcul de la connectivité fonctionnelle.

2.1 La connectivité fonctionnelle

La **connectivité fonctionnelle** mesure la synchronisation des fluctuations du signal BOLD entre des régions cérébrales distantes [59].

Il existe deux approches pour le calcul de la connectivité fonctionnelle : une approche guidée par une hypothèse et une approche guidée par les données (data driven en anglais) que nous allons décrire dans la section suivante.

Les méthodes d'analyse de ces corrélations cherchent à isoler les fluctuations BOLD tout en filtrant le bruit électronique et physiologique non-BOLD. De nombreuses techniques existent parmi lesquelles les techniques en analyse en composantes indépendantes spatiales (ACI) [130]. La connectivité fonctionnelle entre les régions d'un réseau est calculée par mesure de l'intégration hiérarchique [96] qui donne accès aux échanges d'information au sein d'un réseau et entre réseau. Il est possible de calculer des index de connectivité fonctionnelle qui quantifient l'importance de la corrélation temporelle du signal entre deux régions ou au sein d'un réseau.

Des analyses plus complexes qui font intervenir des modèles de connectivité sophistiqués, comme la théorie des graphes et les réseaux petits mondes, ont aussi été développés et utilisés avec succès [41].

Ces auteurs ont expliqué deux principes de la connectivité qui sont la ségrégation et l'intégration.

La ségrégation correspond à l'existence au sein du cerveau de groupes et régions neuronales, aux caractéristiques neurophysiologiques propres et spécialisées pour des traitements particuliers. Cependant, ces unités cérébrales ne fonctionnent pas isolément mais en interactions permanentes les unes avec les autres via des connexions multiples.

Dans la théorie des graphes, un réseau est défini par un ensemble de nœuds ou sommets et par des arêtes ou lignes qui relient les nœuds entre eux [18]. Nous allons expliquer davantage, dans les sections suivantes, les différentes métriques de la théorie des graphes.

Avant de commencer le calcul de la connectivité fonctionnelle, il faut passer par une étape cruciale de prétraitement des données qui permet de corriger les artefacts des images BOLD et d'améliorer la qualité des données fonction-

nelles. Nous allons présenter tout d'abord les différentes méthodes proposées par la littérature pour effectuer le prétraitement, ensuite nous présenterons les approches d'analyses.

2.2 Les artefacts en IRMf au repos

La qualité des images d'acquisition (résolutions spatiale et temporelle) en IRMf dépend de la séquence d'acquisition employée. La plus connue est la séquence EPI (Echo Planar Imaging) qui commute très rapidement les gradients de champs magnétiques et permet donc l'acquisition d'un plan du cerveau de façon très rapide. Ce temps d'acquisition du volume entier du cerveau est appelé TR (temps de répétition). La résolution temporelle de l'IRMf est limitée par la réponse hémodynamique, qui ne reflète l'activité synaptique locale qu'avec un délai de quelques secondes. Quant à la résolution spatiale de l'IRMf, caractérisée par l'épaisseur de la coupe et la taille de l'unité d'activation (le voxel), elle est de l'ordre de quelques millimètres (typiquement de 2 à 4 mm).

Les changements de signal BOLD au repos sont sensibles aux artefacts. Par conséquent, les mesures de la connectivité fonctionnelle dépendent fortement de la qualité du traitement des signaux BOLD. Le prétraitement est la première étape à effectuer avant d'analyser les données fonctionnelles, afin d'améliorer la qualité des données.

Les principales sources de bruit dans l'IRMf sont détaillées dans les paragraphes suivants.

2.2.1 Artefacts liés au bruit du système

Le bruit du système provient du bruit thermique et aussi de l'instabilité du scanner.

2.2.1.1 Artefacts liés au bruit d'instabilité du scanner

Le bruit d'instabilité du scanner provient de la chaîne de mesure (bruit "électronique").

2.2.1.2 Artefacts liés au bruit thermique

Le bruit thermique provient du mouvement Brownien des ions. Les ions sont des particules chargées, et le mouvement des particules chargées est un courant électrique. Cela produit un champ électromagnétique fluctuant, qui est récupéré par les récepteurs du scanner. Ce bruit affecte tous les voxels de

manière similaire, indépendamment de l'anatomie. Il est modélisé par un bruit gaussien spatialement et temporellement indépendant.

2.2.2 Artefact de susceptibilité magnétique

Le signal IRM, de par son principe même, est sensible aux variations de susceptibilité magnétiques [97]. Ces variations sont particulièrement importantes au niveau des interfaces tissulaires, tels que celles existantes entre le tissu cérébral et l'os ou l'air sous-jacent. Les artéfacts sont importants dans ces régions, responsables d'erreurs à l'acquisition d'un signal. Ainsi, en raison de la présence de ces artéfacts, la séquence EPI classique permet difficilement d'enregistrer l'activation cérébrale dans les aires frontales situées au-dessus des orbites.

2.2.3 Artefacts liés au bruit physiologique non BOLD

Le bruit physiologique non BOLD correspond aux fluctuations de la respiration et aux fluctuations cardiaques [106, 71, 28, 43]. Ces fluctuations peuvent comporter des hautes fréquences. Lorsque le coeur bat, il envoie du sang dans le système vasculaire, ce qui peut être détecté dans le signal BOLD. La fréquence cardiaque est d'environ 1 Hz [194], beaucoup plus rapide que les changements dus à l'activité des neurones dans le signal BOLD.

La respiration peut avoir un certain nombre d'effets sur le signal BOLD. Au fur et à mesure que la cavité thoracique se développe et se contracte, elle change réellement la force des champs magnétiques dans le cerveau. Bien que l'effet soit petit, il entraîne un allongement ou une compression de l'image entière léger avec la respiration [39]. Du point de vue du bruit, cela agit comme un type d'artefact de mouvement. Les taux de respiration sont généralement d'environ 0,3 Hz [194]. Le taux de respiration contrôle également la quantité de dioxyde de carbone (CO2) dans le sang. Le CO2 provoque une dilatation des vaisseaux sanguins, ce qui augmente le débit. À mesure que le taux de respiration change, la concentration de CO2 change. Cela modifie le flux sanguin qui modifie le signal BOLD.

2.2.4 Artefacts liés aux mouvements de sujet

Le sujet peut bouger lors d'une acquisition fonctionnelle ce qui peut entrainer des faux positifs. En effet, les périodes d'acquisition durent plusieurs minutes pendant lesquelles il n'est pas rare que le sujet, malgré les consignes réitérées, effectue des mouvements de tête. Ainsi, si la tête du sujet se déplace pendant l'acquisition des images, alors le décours temporel sera issu de voxels

différents. Cela peut provoquer une erreur importante. L'activité cérébrale observée à travers le signal BOLD, est inférée du système veineux. En cela, le signal BOLD n'est pas parfaitement superposable à l'architecture corticale, et une tâche d'activation, veineuse, peut apparaître à distance de la zone corticale activée.

2.3 Méthodes de traitement et d'analyse

Le pipeline classique pour l'analyse des données fonctionnelles commence tout d'abord par une étape de prétraitement. Il faut ensuite choisir l'approche d'analyse des réseaux et finalement appliquer l'analyse statistique (Figure 2.1).

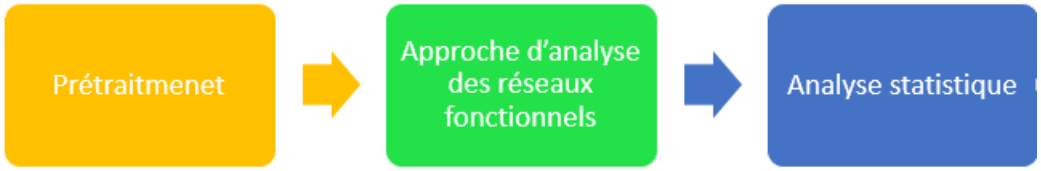


FIGURE 2.1 – La pipeline classique pour l'analyse des données fonctionnelles

2.3.1 Prétraitement des images IRMf au repos

Comme nous l'avons vu les fluctuations du signal BOLD au repos sont sensibles aux artefacts. Par conséquent, les mesures de la connectivité fonctionnelle dépendent fortement de la qualité du traitement des signaux BOLD. Le prétraitement est la première étape à effectuer avant d'analyser les données fonctionnelles, afin d'améliorer la qualité des données.

2.3.1.1 Correction des artefacts liés au bruit d'instabilité du scanner

La correction de ce bruit est généralement basée sur l'ajustement des paramètres d'acquisition et surtout sur la qualité des récepteurs du scanner. Dans notre projet nous ne nous sommes pas intéressés pas à ce type d'artefacts.

2.3.1.2 Correction des artefacts liés au bruit thermique

Le bruit thermique peut être réduit par lissage spatial ou par ajustement des paramètres d'acquisition. Le lissage spatial permet d'homogénéiser le signal d'un voxel avec celui des voxels voisins. Si les signaux dans les voxels voisins

présentent une plus grande similitude spatiale les uns avec les autres qu'avec le bruit (généralement vrai), le lissage entraînera une augmentation du rapport signal sur bruit (SNR) aux dépens de la résolution spatiale. Le lissage assure également que les données répondent aux exigences requises par la théorie du champ aléatoire dans la correction de comparaisons multiples [88]. Le lissage est une étape de prétraitement extrêmement fréquente dans l'IRMf [183].

2.3.1.3 Correction des artefacts liés au bruit physiologique non BOLD

Historiquement, les battements cardiaques peuvent être mesurés à l'aide d'un périphérique externe synchronisé avec le scanner. Cette mesure peut ensuite être utilisée pour construire des régresseurs "nuisibles" [76]. Comme avec le rythme cardiaque, les régresseurs nuisibles peuvent être dérivés d'un moniteur de respiration [28]. La concentration de CO2 peut également être suivie directement avec un dispositif externe pour créer des régresseurs nuisibles [206].

Comme, il a était démontré que la fluctuation du signal BOLD dans l'IRMf au repos est à basses fréquences (<0.1 Hz) [30, 113, 49], plusieurs approches ont été proposées pour la correction des bruits physiologiques non BOLD.

Nous citons, le filtrage de fréquence des données à l'aide d'un filtre Butterworth avec une bande passante de 0.009 à 0.08 Hz [150, 74], qui permet d'éliminer les hautes et basses fréquences. D'autres méthodes existent également, comme la régression du signal cérébral global et des paramètres de recalage spatial qui peut aussi être appliquée pour isoler le signal neuronal pertinent [197, 27]. L'utilisation de décorrélations multiples des signaux du liquide céphalo-rachidien (LCR) et de la substance blanche est une technique alternative ou complémentaire pour minimiser l'influence des artéfacts sur les cartes de corrélation [15].

2.3.1.4 Correction des artefacts liés aux mouvements de sujet

La méthode la plus classique et la plus simple est le réalignement [46]. Il permet de corriger les mouvements de la tête, qui s'est produit lors de l'acquisition des volumes. Généralement, l'acquisition des données IRMf dure quelques minutes (environ 6 à 8 min dans notre cas). Durant l'acquisition, il est inévitable que le patient bouge la tête. Le réalignement tente d'ajuster la translation et la rotation à chaque point de temps afin que chaque voxel représente un seul emplacement dans le cerveau à tous les points de temps. Cependant, si la tête du sujet a beaucoup bougé alors les données peuvent ne pas être exploitables. Il faut donc les retirer de l'étude.

Pour pouvoir corriger le mouvement, il faut tout d'abord choisir un volume de référence dans la série fonctionnelle. Le premier volume dans la série fonc-

tionnelle est souvent pris comme référence. Puis chaque image de la série temporelle est traitée selon un déplacement rigide vers l'image de référence choisie. Cette étape est connue par le recalage intra-série fonctionnelle.

La correction du mouvement de la tête est devenue une préoccupation majeure dans le domaine du prétraitement des données de l'IRMf au repos. Il a été démontré que même les petits mouvement peuvent causer des faux positifs spatialement [149, 168, 195]. Power et ses collègues [150] a proposé une mesure, le 'Framewise displacement' (FD). Cette mesure indexe le mouvement de la tête d'un volume à l'autre et est calculée comme la somme des valeurs absolues des estimations de réalignement différenciées à chaque point du décours temporel.

La valeur de la FD pour le premier volume est 0 par convention. Le but de cette mesure est d'indexer le mouvement de la tête et de détecter les volumes où le sujet a trop bougé. Ensuite on peut supprimer les volumes pendant lesquels le sujet a trop bougé (FD>seuil). L'auteur a proposé aussi le 'scrubbing', qui se caractérise par le fait de supprimer les volumes dont la FD>seuil, puis d'appliquer ou non une interpolation.

2.3.1.5 Correction des artefacts liés à la technique d'acquisition des coupes

Lors de l'acquisition des données de l'IRMf au repos, les coupes d'un même volume ne sont pas acquises en même temps. L'information hémodynamique n'est pas identique dans toutes les coupes. La **correction du décalage temporel d'acquisition (Slice-timing)**. Le Slice-timing permet de corriger le décalage entre l'acquisition de la première et de la dernière coupe d'un même volume. En effet, les coupes d'un volume ont été successivement acquises au cours de la période de TR, ce qui signifie qu'il existe une différence de temps égale à un TR entre l'acquisition de 2 volumes.

2.3.2 Importance du choix du prétraitement

Les changements du signal BOLD au repos sont également sensibles aux artefacts. Par conséquent, les mesures de la connectivité fonctionnelle dépendent fortement de la qualité du traitement des signaux BOLD. Le choix des étapes de prétraitement est très important.

Pour faciliter la lecture, nous pouvons résumer les étapes de prétraitement en : correction décalage temporel, lissage spatial, réalignement, filtrage, régression et scrubbing. Dans la littérature plusieurs études ont analysé l'effet de ces étapes de prétraitement sur la connectivité fonctionnelle.

L'application de la régression globale pourrait augmenter la corrélation entre les mesures de connectivité et le mouvement de la tête [98]. Elle réduisait la fia-

bilité de l'IRMf au repos [119]. Une autre étude a évalué la fiabilité des mesures de la théorie des graphes et a montré que le nombre de corrélations négatives a augmenté avec l'utilisation de la régression globale [38]. Yan et al. (2013) [213] a évalué la relation entre les mesures de la théorie des graphes et le mouvement de la tête et a constaté que cette dépendance a diminué par rapport à tout le groupe de sujets contrairement à l'échelle individuelle, où il n'y avait pas d'amélioration.

D'autres auteurs ont évalué la fiabilité de différentes méthodes de prétraitement pour estimer les mesures de la théorie des graphes et ils ont constaté que l'utilisation du scrubbing (élimination d'un nombre de volume dans la série fonctionnelle) réduisait la dépendance entre les mesures de la théorie des graphes et le mouvement de la tête [11]. Toutes ces études confirment l'importance du choix des étapes de prétraitement et de leur ordre d'application.

Plusieurs études ont évalué la fiabilité et la reproductibilité de l'IRMf au repos. Ils ont signalé l'importance de mesurer la fiabilité de l'IRMf [25]. Ces auteurs, ont également noté que la fiabilité des données de l'IRMf était faible par rapport à d'autres mesures d'imagerie et nécessitait beaucoup plus d'étapes de traitement pour améliorer les estimations de fiabilité. Zuo et Xing [217] ont étudié la fiabilité des données de l'IRMf pour plusieurs mesures de connectivité fonctionnelle. Ils ont souligné la nécessité d'assurer une faible variabilité entre les sujets du même groupe et une grande variabilité entre les sujets de différents groupes. Ils ont également discuté que le choix des différentes stratégies de prétraitement pouvait affecter la fiabilité de l'IRMf au repos. En outre, ils ont montré que les résultats finaux dépendaient également de la méthode post-traitement (approche par graine, théorie des graphes, ACI,...). Deux études indépendantes ont analysé l'influence de différentes stratégies de prétraitement sur les données de l'IRMf au repos qui ont été analysées avec l'approche par graine [43, 203].

Dans la partie suivante nous allons expliquer les approches de calculs de la connectivité fonctionnelle et nous allons expliquer le principe de la théorie des graphes.

2.3.3 Les approches de calculs de la connectivité fonctionnelle

Plusieurs méthodes ont été proposées pour analyser les données d'IRMf au repos. Ces méthodes d'analyse dépendent de l'hypothèse à tester. Elles peuvent être classées en deux types selon qu'elles reposent sur une hypothèse cognitive ou non :

- **Approches nécessitant une hypothèse cognitive :** dans cette catégorie, les méthodes sont basées sur une hypothèse a priori. L'hypothèse cognitive correspond à un ensemble de propositions et de prédictions qui

sera comparée aux observations, ce qui conduira à une conclusion. Les approches guidées par une hypothèse cognitive partent d'une hypothèse cognitive particulière qui est testée par les analyses qui seront effectuées. Les méthodes les plus connues sont l'approche par graine (seed based analysis en anglais).

– **Approches guidées par les données :** dans les méthodes de cette famille, le principe est de se baser directement et uniquement sur les données fonctionnelles de l'IRMf. Elles peuvent être utilisée avec ou sans hypothèse cognitive a priori. En revanche, elles reposent sur des hypothèses statistiques fortes. Dans ces approches, nous trouvons l'ACI [21], ACI avec double régression [22]. L'objectif est de détecter les réseaux au repos. L'idée principale est de séparer le signal et le décomposer en composantes spatiales et temporelles indépendantes. C'est une approche statistique basée sur les données (data-driven). L'ACI est une technique de séparation de source linéaire des sources chevauchées. Elle cherche les composantes indépendantes en minimisant la gaussienne des données projetées. Dans cette catégorie, nous trouvons aussi la théorie des graphes que nous allons détailler plus tard.

Les approches guidées par les données dépendent uniquement des données et n'ont pas besoin d'hypothèse cognitive extérieure pour être appliquées. Il peut en revanche être nécessaire de définir des régions anatomiques a priori comme dans la théorie des graphes. Ces approches présentent des inconvénients. Ainsi, les résultats de l'analyse sont souvent difficiles à interpréter et l'identification des réseaux qui ont été identifiés par la méthode n'est pas toujours aisée.

A l'inverse, les approches guidées par les hypothèses cognitives requièrent de définir une question particulière, telle que préciser le rôle d'une région dans une pathologie ou dans l'expression de signes cliniques, pour pouvoir compléter les analyses. Il faut donc fournir des informations supplémentaires par exemple sur le choix des régions cibles. Cette dépendance sur le choix des régions peut être un point négatif car si les régions sont mal choisies, les résultats sont incorrects.

Dans notre projet, nous allons appliquer **la théorie des graphes** pour le premier projet qui porte sur **la maladie de Huntington**. Ensuite nous allons appliquer **l'approche par graine** pour le projet qui porte sur **la maladie de Parkinson**.

2.3.4 Approche par graine (Seed based analysis)

Cette approche repose sur le choix d'une, ou pour plusieurs régions d'intérêt, qui correspondent à un ensemble de régions ou voxels qui sont considérés

comme des 'graines' (seed en anglais).

Cette méthode est effectuée en deux étapes. La première consiste en l'obtention de cartes de connectivité fonctionnelle cérébrale obtenues en analysant les corrélations entre le décours temporel du signal entre une région d'intérêt (ROI) source et le reste du cerveau des sujets. La région 'graine' peut être définie à partir d'à priori anatomique ou bien de données d'une IRMf lors de la réalisation d'une tâche. Puis nous allons chercher les régions dans lesquelles les fluctuations temporelles à basse fréquence du signal BOLD sont corrélées avec la région 'graine' [30].

Pour cela, nous créons une carte statistique qui consiste à calculer la corrélation de tous les décours temporels au repos avec les décours des régions cibles afin de trouver le réseau au repos. Dans cette carte, le paramètre estimé reflète la corrélation du décours temporel du signal BOLD dans la région 'graine' avec le décours temporel des autres voxels du cerveau. La limite principale de ce type d'approche est qu'elle n'étudie qu'une région ou un petit nombre de régions. Il faut avoir des connaissances a priori sur l'organisation anatomo-fonctionnelle du cerveau ou des réseaux étudiés. Par ailleurs, elle ne permet pas l'étude synchrone de multiples réseaux.

2.3.5 Théorie des graphes

Historiquement, la théorie des graphes est issue des travaux d'Euler en 1736, qui cherche à résoudre la question simple de l'existence d'un trajet possible dans la ville de Königsberg permettant de faire le tour de la ville en revenant à son point de départ en empruntant une seule fois chaque pont. Il démontre en modélisant sous forme d'un graphe la circulation complexe de cette ville construite autour de deux îles et disposant de sept ponts, qu'un tel itinéraire n'existe pas.

Cette nouvelle méthode a été introduite dans l'analyse des données de l'IRMf au repos. En effet, les réseaux en IRMf au repos peuvent être caractérisés en utilisant la théorie des graphes qui est un cadre mathématique permettant l'exploration de l'organisation topologique des graphes. La théorie des graphes a permis aux neuroscientifiques de montrer que les réseaux de neurones ont des propriétés de réseau petit-monde (Small-world en anglais) ce qui permet de traiter l'information d'une manière locale et globale [181].

Bassett et al. [17] ont apporté des arguments solides pour l'existence des réseaux fonctionnels présentant les propriétés de réseau petit-monde. Son approche est basée sur l'analyse des corrélations entre les signaux, pour caractériser les graphes des sujets au repos ou en exerçant une tâche (tapotement des doigts).

La structure petit-monde des réseaux a été utilisée dans plusieurs domaines

autres que l'étude du cerveau tels que la science sociale [137], la technologie d'information et de la physique [31].

La théorie des graphes représente une méthode efficace pour analyser les réseaux cérébraux. Un réseau est défini par un ensemble de nœuds (régions d'intérêt) interconnectés entre eux par des connexions (ou liens). La théorie des graphes est utilisée pour analyser la topologie des réseaux. En effet, un graphe peut être représenté par une matrice dont les valeurs de ses cellules correspondent aux liens entre les nœuds (Figure 2.2). Donc, on peut conclure que chaque matrice de corrélation est un graphe. Alors, chaque cellule (i, j) de la matrice de corrélation représente la valeur du coefficient de corrélation entre deux régions i et j, tels que i et j appartiennent à l'ensemble des régions cérébrales. Deux nœuds sont dits voisins s'ils sont connectés par une arête. Le réseau petit-monde est celui dans lequel la majorité des arêtes sont recrutées pour former de petits clusters denses interconnectés tandis que le reste des arêtes sont impliquées dans le maintien des connexions entre ces clusters. Le paragraphe suivant va détailler plus précisément la notion de réseau petit-monde

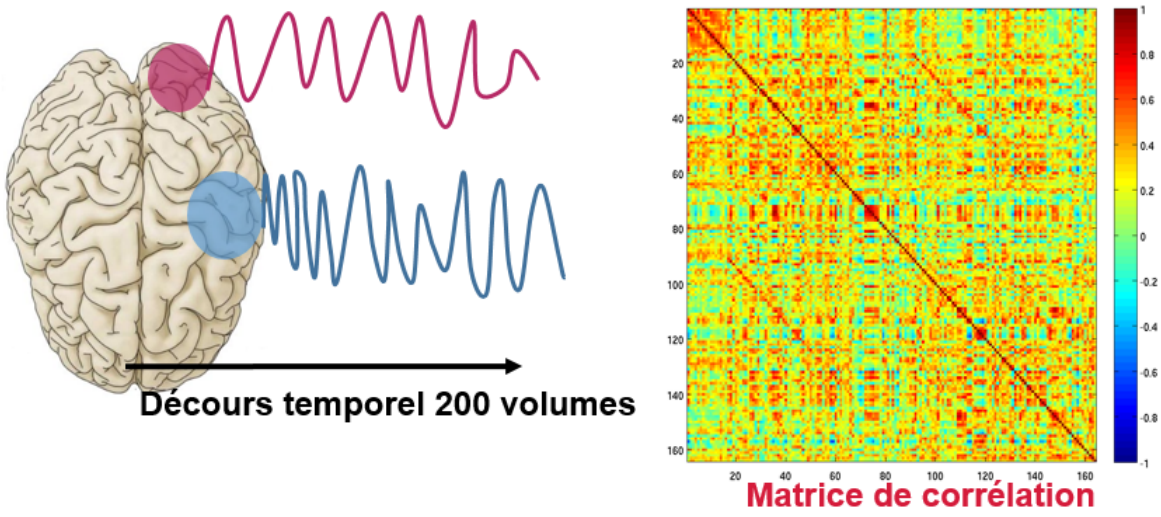


FIGURE 2.2 – Illustration pour le calcul de la matrice de corrélation

2.3.6 La notion du petit-monde (small-world)

La topologie d'un réseau peut être complètement régulière, aléatoire ou intermédiaire (Figure 2.3).

Deux mesures principales de la théorie des graphes peuvent nous aider à bien définir les différentes topologies. La première mesure (C), est **le coefficient de regroupement ou de Clustering**. Ce coefficient correspond au rapport entre le nombre de connexions d'un nœud avec ses proches voisins et le nombre total de connexions possibles. Il représente le poids des connexions locales dans l'architecture du réseau.

Le coefficient du clustering (C) est la connectivité des voisins de nœud entre eux. Nombre de triangle autour le nœud i

$$C = \frac{1}{n} \sum_{j \in N} C_i = \frac{1}{n} \sum j \in N \frac{2\,t_i}{k_i(k_i - 1)}$$

$$t_i = \frac{1}{2} \sum_{j,h \in N} a_{ij} a_{ih} a_{jh}$$

Le coefficient de clustering C_i, pour le nœud i, représente le nombre de liens qu'ont les voisins d'un nœud entre eux. Cette mesure donne une information sur la connectivité locale d'un graphe et, également, sur la ségrégation du réseau : plus C est élevé, plus le réseau sera considéré comme ayant la propriété de ségrégation.

La deuxième mesure (L) est **la longueur du chemin caractéristique (Minimum Path Length en anglais)**. Elle est égale au nombre moyen de connexions minimum pour relier deux nœuds. Ce paramètre renseigne indirectement sur la probabilité de connexions à longue distance correspondant à des chemins directs ou « raccourcis » au sein du réseau.

La longueur du chemin caractéristique (L) est le chemin moyen le plus petit entre deux nœuds dans un réseau.

$$L = \frac{1}{n} \sum_{j \in N} L_i = \frac{1}{n} \sum_{j \in N} \frac{\sum_{j \in N j \neq i} d_{ij}}{n-1}$$

$$d_{ij} = \sum a_{uv}$$

où d_{ij} chemin le plus court entre les nœuds i et j, et L_i distance moyenne entre le nœud i et tous les autres nœuds.

- Le réseau régulier (regular en anglais) est caractérisée par un nombre élevé de connexions à courte distance et aucune connexion à longue distance *(C et L élevés)* : chaque nœud est 'directement' connecté à n voisins et présente un nombre élevé de clusters et de chemins moyen entre les nœuds.

- Le réseau aléatoire (random en anglais) est défini par le fait que chaque nœud est connecté aléatoirement à d'autres nœuds. Dans ce cas le nombre de cluster est faible et le chemin moyen entre les nœuds est court *(C et L faibles)*.
- Le réseau entièrement connecté est un modèle théorique où les deux organisations précédentes se rejoignent et où tous les nœuds sont reliés les uns aux autres avec un degré de connectivité constant, sans organisation particulière et un nombre démesuré de combinaisons possibles.
- Le réseau petit-monde (small-world en anglais) est un intermédiaire entre un réseau régulier et aléatoire et allie les propriétés des deux types d'organisation. Avec un coefficient de clustering (C) élevé et une longueur du chemin caractéristique (L) basse.

Plusieurs réseaux biologiques, technologiques et sociaux se trouvent entre ces deux extrémités (régulier et aléatoire). En effet, la plupart des réseaux trouvés dans différents domaines ne sont ni totalement désordonnés (aléatoires), ni totalement ordonnés (réguliers), mais présentent la propriété dite de petit-monde [201]. En particulier, le cerveau est organisé comme un réseau petit-monde dans lequel les régions (nœuds) voisines ont plus de connexions que les régions distantes.

2.3.6.1 Propriétés du petit-monde (small-world)

Dans un modèle de réseau petit-monde, chaque nœud est connecté avec les k voisins les plus proches [201]. Ensuite, chaque arête à son tour est à nouveau branchée sur un nouveau nœud cible avec une probabilité p. Pour $p = 0$, le réseau est régulier et a un haut niveau de clustering (un regroupement de nœuds voisins) mais un long chemin. Par contre, pour $p = 1$, le réseau est aléatoire, a un faible clustering et plus court chemin. L'auteur a montré que le petit monde existe entre ces deux extrémités avec un grand clustering et chemin court. La mesure de 'small-worldness' ou μ que nous définirons plus loin montre qu'il existe une valeur de p pour laquelle il existe un coefficient de clustering (C) élevé et une longueur de chemin (L) courte [96].

Ainsi, pour explorer un modèle de réseau petit-monde, nous partons d'un réseau régulier, nous introduisons de nouvelles connexions pour le perturber. A un moment donné, nous remarquons que le nouveau réseau se caractérise par un nombre de clusters (C) élevé comme le réseau régulier et par une longueur de chemin moyen entre les nœuds (L) courte comme le réseau aléatoire.

En résumé, le réseau petit-monde est un réseau dans lequel la majorité des arêtes sont recrutées pour former le petit cluster dense interconnecté. Le reste des arêtes sont impliquées dans le maintien des connexions entre les clusters.

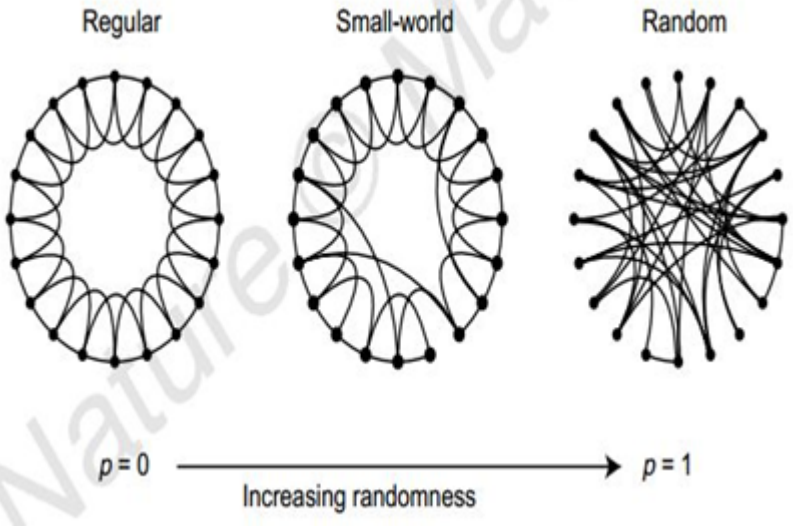


FIGURE 2.3 – Présentation des 3 types de topologies (a) le réseau régulier (b) le réseau petit-monde (c) le réseau aléatoire. Figure adaptée de [201]

2.3.6.2 Les autres mesures de la théorie des graphes

Outre les deux mesures principales définies précédemment L et C, il existe d'autres mesures qui permettent de quantifier l'organisation topologique de ces graphes. Nous avons utilisé plusieurs mesures dérivées de la théorie des graphes, y compris des mesures spécifiquement développées pour l'analyse des propriétés de petit-monde.

Ces propriétés topologiques ont permis de détecter plusieurs aspects du réseau cérébral tels que le small-worldness [96] qui donne une idée de comment les groupes de nœuds sont reliés. Un ensemble de mesures [164] a été défini pour analyser les graphes.

La densité d'un graphe (d) est le nombre de liens existants sur le nombre total de liens possible.

$$d = \frac{l}{((N^2 - N)/2)}$$

où l est nombre de liens dans le graphe, N est nombre de nœuds et $N(N-1)/2$ est le nombre de lien maximal.

Le degré (k) est le nombre de connexions pour chaque nœud.

$$k_i = \sum_{j=1} N a_{ij}$$

où N est le nombre de nœuds du réseau. $a_{ij} = 1$ si les nœuds i et j sont connectés, $a_{ij} = 0$ sinon. Si un nœud a un haut degré, c'est à dire qu'il interagit fortement avec les autres nœuds du réseau, et peut être considéré comme Hub.

La force (s) est la somme moyenne de toutes les connexions pondérées pour un nœud. C'est le poids moyen des liens reliant le nœud i à ses voisins.

$$s_i = \frac{1}{N} \sum_{j=1} N w_{ij}$$

où w_{ij} est le poids de la connexion entre les nœuds i et j.

La centralité (betweenness centrality) (bc) est le nombre de chemins les plus courts entre les sommets qui passent à travers ce nœud.

$$bc_i = \frac{1}{(n-1)(n-2)} \sum_{h,i \in N} \frac{p_{hi}(i)}{P_{hi}}$$

La modularité caractérise le niveau de décomposition du réseau en sous-structures modulaires à haut niveau de regroupement.

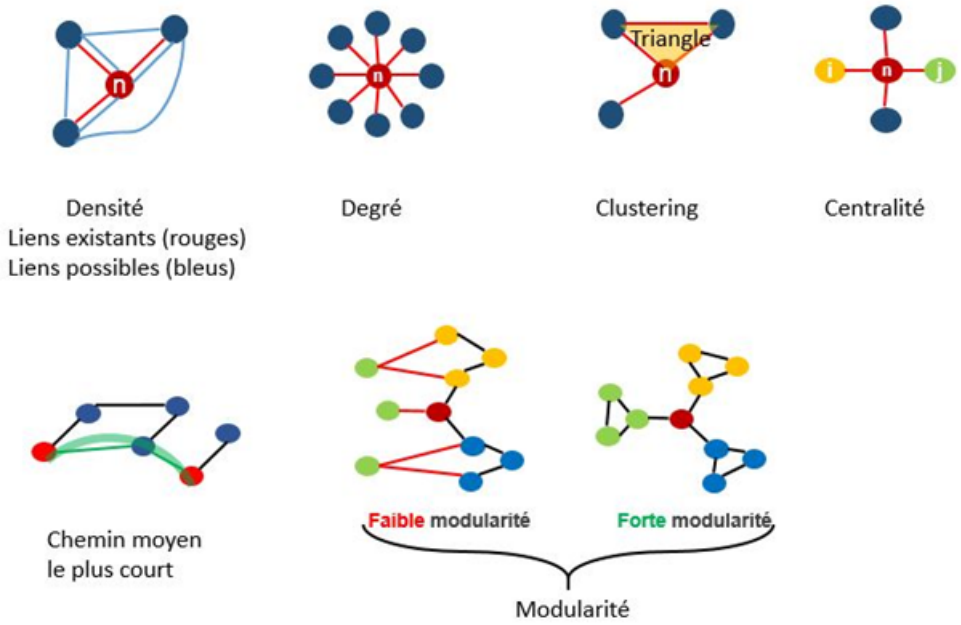


FIGURE 2.4 – Illustration des différents mesures de la théorie des graphes

2.3.6.3 Comment identifier qu'un réseau est un réseau petit-monde ?

Humphries en 2008 a défini une mesure qui s'appelle small-worldness. Cette mesure est basée sur le compromis entre la haute valeur de Clustering (local) et la longueur du plus court chemin (global) [96].

$$\sigma = \frac{\frac{C}{C_{rand}}}{\frac{L}{L_{rand}}}$$

Un réseau est un réseau petit monde si $\sigma > 1$

En effet, un réseau petit monde se caractérise par :

- Un niveau élevé de Clustering (comme le réseau régulier)
- Ayant le plus court chemin entre les nœuds (comme le réseau aléatoire)
- L_{rand} et C_{rand} Les mesures d'un graphe aléatoire

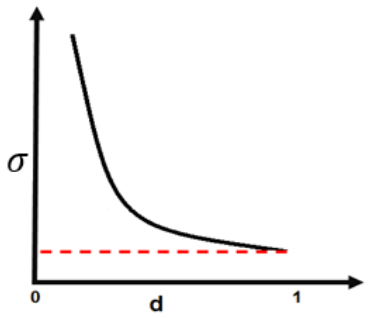


FIGURE 2.5 – σ diminue avec l'augmentation de la densité des arêtes pour un nombre de nœuds fixe d'un réseau

2.3.6.4 Principes de ségrégation et d'intégration

De nombreuses études de la littérature ont utilisé les mesures de la théorie des graphes [179, 180, 157] et la notion de petit-monde [181, 41] pour analyser l'architecture du cerveau. Ce nouveau champ d'investigation soulève des questions fondamentales sur l'organisation des réseaux cérébraux [41]. Deux principes d'organisation peuvent être définis [70] :

- Le principe de ségrégation (séparation) : les ROIs voisines tendent à avoir des fonctions voisines ⇒ réseau local (Cluster).
- Le principe d'intégration : ensemble de régions distribuées sur le cerveau qui interagissent pour la réalisation d'une tâche ⇒ interaction entre région.

Comme nous l'avons défini plus haut, Bassett et ses collègues [19] ont montré l'existence des réseaux fonctionnels cérébraux présentant les propriétés du réseau petit-monde.

Plusieurs étapes sont nécessaires pour anallyser les réseaux cérébraux à l'aide de la théorie des graphes. La première étape correspond à la création de la matrice de corrélation entre les différentes régions 2 à 2. Ensuite, il faut transformer cette matrice de corrélation en une matrice binaire symétrique et la considérer comme étant un graphe non orienté.

L'idée alors est de calculer les mesures de la théorie des graphes pour analyser les topologies des cerveaux sains ainsi que les pathologiques.

2.4 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté les principes de l'étude de la connectivité fonctionnelle par IRMf au repos. Nous avons détaillé les différents artefacts liés à l'acquisition et au traitement des données et expliqué les différentes étapes de prétraitement de ces données permettant de corriger ces artefacts. Ces artefacts sont nombreux et ils sont une source importante de variabilité des résultats. Enfin, nous avons détaillé les principales techniques d'analyse des données de l'IRMf au repos.

Nous avons également montré l'importance de cette technique dans l'étude des pathologies cérébrales et en particulier les pathologies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson et la maladie de Huntington. De nombreux travaux ont montré l'atteinte des réseaux cérébraux dans ces pathologies. Nous allons maintenant effectuer une présentation générale des pathologies que nous allons étudier puis nous détaillerons nos travaux de recherche au cours des trois chapitres suivants.

3

Pathologies de mouvement

Contents

3.1 La maladie de Huntington 38
3.1.1 Généralité sur de la maladie de Huntington 38
3.1.2 Présentation clinique 39
3.1.3 Étiologie de la maladie de Huntington 40
3.1.4 Les lésions neuropathologiques de la maladie de Huntington 40
3.1.5 L'IRM dans la maladie de Huntington 41
3.2 La maladie de Parkinson 42
3.2.1 Généralités sur la maladie de Parkinson 42
3.2.2 Présentation clinique 42
3.2.3 Étiologie de la maladie de Parkinson 44
3.2.4 Les lésions neuropathologiques de la maladie de Parkinson 44
3.2.5 L'imagerie par résonance magnétique et l'imagerie par résonance fonctionnelle au repos dans la maladie de Parkinson 46

Dans ce travail de thèse, nous allons utiliser l'IRMf au repos pour étudier deux pathologies du mouvement, la maladie de Huntington et la maladie de Parkinson que nous allons présenter dans ce chapitre. Les maladies du mouvement regroupent un ensemble de pathologies caractérisées par des mouve-

ments involontaires et non contrôlables par la pensée. Les principales maladies du mouvement incluent les syndromes Parkinsoniens, la dystonie, les chorées, les tremblements et les tics.

Parmi ces maladies, deux retiendront notre attention. la maladie de Huntington est une maladie génétique qui se caractérise par la présence de troubles du mouvement, de la cognition et de troubles psychiatriques. La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative qui touche habituellement le sujet âgé. Elle est caractérisée par la présence d'une triade motrice caractéristique incluant rigidité, tremblement et akinésie. De nombreux signes non-moteurs sont également présents touchant notamment l'olfaction, les fonctions autonomiques et la cognition.

Dans notre travail de thèse, nous utiliserons l'IRMf au repos pour étudier ces deux pathologies. Nous poserons deux questions différentes que nous adresserons à l'aide de l'IRMf au repos. Dans la maladie de Huntington, nous tenterons de déterminer si l'IRMf au repos fournit des biomarqueurs permettant de suivre l'évolution de la maladie dès le stade présymptomatiques. Dans la maladie de Parkinson, nous étudierons le rôle de structures profondes du cerveau basal antérieur dans les troubles cognitifs présentés par les patients.

Dans les deux chapitres suivants, nous présenterons chacune de ces deux maladies.

3.1 La maladie de Huntington

3.1.1 Généralité sur de la maladie de Huntington

La maladie de Huntington (HD) est une maladie neurodégénérative autosomique dominante, qui affecte le plus souvent les adultes. La maladie de Huntington est une maladie rare dont la prévalence est d'environ 4-10 pour 100 000 dans la population générale [152]. La prévalence de la maladie pourrait augmenter, les nouvelles mutations étant censées représenter environ 10% des cas diagnostiqués [64]. La maladie touche généralement les sujets âgés entre 35 et 50 ans. L'âge auquel débute la maladie est très variable, en général au cours de la quarantaine [37]. Le nombre de répétitions CAG (voir ci dessous) représente 50 à 70% de la variabilité entre l'âge et la manifestation de la maladie [115]. Généralement, les individus ayant un nombre de répétitions plus élevé débuteront la maladie plus tôt et inversement pour ceux ayant un nombre de répétition plus faible [58]. Cependant, des signes cliniques subtils sont présents avant le début de la maladie chez les porteurs de mutations pour les mesures cognitives [145], motrices [78] et psychopathologiques [26].

3.1.2 Présentation clinique

Le début de la maladie est lent et subtil. Les premiers symptômes peuvent apparaitre au cours de l'enfance ou à un âge très avancé. La maladie est caractérisée par une triade de signes :

3.1.2.1 Troubles du mouvement

Les troubles du mouvement se caractérisent par les mouvements anormaux choréiques et des troubles de l'équilibre. Initialement, ils se produisent aux extrémités distales, les doigts et les orteils, mais aussi dans de petits muscles faciaux. D'autres mouvements indésirables comprennent les tics, les signes d'hypo- et hypermétrie et les altérations de la marche. La dystonie est aussi présente, produite par l'augmentation du tonus musculaire conduisant à une posture anormale et aggravant les troubles moteurs [122]. Les patients peuvent développer une hypokinésie globale et une rigidité : les patients hésitent à se lancer dans un mouvement et sont globalement ralentis dans toutes leurs activités.

Au fil du temps ces perturbations rendent de plus en plus difficiles les activités quotidiennes comme sortir du lit, prendre une douche, s'habiller, faire sa toilette, nettoyer la maison, cuisiner et manger.

3.1.2.2 Troubles cognitifs

Les troubles cognitifs se caractérisent par des troubles de la mémoire, difficultés à organiser les tâches multiples, à manipuler les connaissances acquises, ralentissement du traitement de l'information. Les troubles cognitifs débutent discrètement. Ils ne commencent pas toujours en même temps que les troubles moteurs [144]. Ils s'aggravent progressivement pour aboutir à une démence de type sous-corticale au stade avancé de la maladie. Le déclin cognitif implique généralement des difficultés de l'attention et des fonctions exécutives [114], c'est-à-dire les fonctions permettant de réaliser au quotidien les tâches complexes : mémoire de travail (ou à court terme), capacité d'initiation, attention et planification [147]. La mémoire sémantique (ou à long terme) est relativement épargnée. L'évolution de la maladie fait apparaitre des troubles du langage [124, 151, 189], visuo-perceptifs, de la commande des gestes (apraxie) [176], de la cognition sociale.

3.1.2.3 Troubles psychiatriques

Les symptômes psychiatriques se présentent fréquemment dans les stades précoces de la maladie ou même avant le début de symptômes moteurs. Ils combinent des symptômes comme la dépression, l'apathie, l'anxiété ou les troubles

obsessifs compulsifs [161]. L'anxiété est causée par l'incertitude relative à la progression de la maladie. Le suicide survient plus fréquemment chez les individus précocement symptomatiques et aussi chez les porteurs asymptomatiques [51, 146]. Le moment du test génétique et le stade où l'indépendance diminue sont les périodes les plus à risque de suicide [199]. Après une certaine durée d'évolution, les patients perdent leur autonomie et sont incapables de prendre soin d'eux-mêmes. Ils ont alors besoin d'aide dans toutes les tâches et activités quotidiennes.

3.1.3 Étiologie de la maladie de Huntington

La maladie de Huntington est une maladie génétique, autosomique et dominante. Il suffit qu'un seul allèle soit présent pour que le gène soit transmis. Le gène responsable porte l'information pour la synthèse d'une protéine appelée Huntingtine. Il est situé sur le chromosome 4 [81]. L'anomalie génétique qui provoque la maladie de Huntington est une augmentation, supérieure à la normale, de répétition de trois nucléotides (C, A et G – appelé codon ou triplet CAG) au sein du gène de la Huntingtine (répétition de CAG de >40) [210, 205]. Les causes cellulaires de la maladie restent encore ignorées.

3.1.4 Les lésions neuropathologiques de la maladie de Huntington

La progression de la maladie suit un rythme et une forme extrêmement différents d'un individu à l'autre. Les individus qui satisfont aux critères génétiques de la maladie mais qui ne présentent pas encore de signes moteurs sont appelés présymptomatiques (préHD).

Sur le plan neuropathologique, la perte neuronale dans la maladie de Huntington prédomine dans les ganglions de la base (striatum et globus pallidus) mais affecte également le cortex [198]. Elle débute plusieurs années avant le début des symptômes moteurs [186]. Dans les noyaux gris, l'atteinte prédomine dans le noyau caudé et le putamen [199]. D'autres structures sont également touchées comme la substance noire, le cortex cérébral, l'hippocampe, le cervelet, l'hypothalamus et le thalamus [199]. Ces régions s'atrophient au fur et à mesure que la perte cellulaire s'installe. Une augmentation des astrocytes et l'activation des cellules microgliales est aussi observée [121].

Les changements neuropathologiques les plus précoces se trouvent dans le néostriatum [93], mais la perte neuronale a été identifiée dans de nombreuses autres régions du cerveau, y compris le cortex cérébral [89, 90, 85, 167, 35]. Les méthodes d'IRM ont permis des analyses de cerveau entier qui peuvent identifier la perte de matière grise régionale dans le cortex cérébral des patients HD.

3.1.5 L'IRM dans la maladie de Huntington

3.1.5.1 Imagerie structurelle

L'imagerie a permis de mettre en évidence des modifications structurelles cérébrales chez les patients atteints de la maladie de Huntington et de détecter la neurodégénerescence au niveau des différentes structures cérébrales avant l'apparition des premiers symptômes [186]. Un axe de recherche important dans l'imagerie du Huntington concerne l'identification de biomarqueurs indépendants des symptômes qui permettront de tester les diverses approches thérapeutiques.

Chez les sujets présymptomatiques, la neuroimagerie a montré une réduction du volume et des anomalies de formes des structures cérébrales qui commencent dans les ganglions de la base et s'étendent au cortex en accord avec les données histologiques [186]. L'IRM structurelle peut également détecter les changements de volume [126, 125] ou la forme du cerveau [55, 186] sur un an chez les sujets présymptomatiques. Des taux d'atrophie plus élevés sont observés dans les ganglions de la base et dans le cortex [163]. Les signes cliniques ont été liés aux changements structurels [50]. L'atteinte prédominent principalement dans le circuit sensorimoteur et associatif [52].

3.1.5.2 Corrélation avec les signes cliniques

L'hétérogénéité des symptômes de la maladie de Huntington (moteurs, cognitifs et comportementaux) est sous tendue par le dysfonctionnement de circuits de cortico-sous corticaux différents [50]. Les études de neuroimagerie structurelle ont montré que les circuits sensorimoteurs, associatifs et limbiques des boucles cortex –ganglions de la base contribuaient spécifiquement à la variabilité de l'expression clinique motrices, cognitives ou psychiatriques, respectivement, de la maladie de Huntington [50, 162, 190]. Le retentissement de la maladie sur l'organisation les connexions fonctionnelles entre les régions anatomiques et son lien avec l'expression des symptômes a été en revanche moins étudié et est donc moins bien connu.

3.1.5.3 Imagerie fonctionnelle

Dans la maladie de Huntington, la plupart des études fonctionnelles d'imagerie ont révélé une connectivité fonctionnelle réduite au repos dans les zones motrices ainsi que dans les zones associatives des lobes frontaux et pariétaux [56, 148], les ganglions de la base [204] et le réseau en mode par défaut [57]. Chez les préHD, une connectivité réduite a été signalée dans les mêmes réseaux [56, 104, 148, 193], ainsi que dans le système visuel [148].

En utilisant la théorie des graphes, une étude récente a suggéré que les propriétés des réseaux cérébraux se rapprochaient de la topologie aléatoire chez les sujets de présymptomatiques [87]. Dans cette étude, les auteurs ont également montré une diminution des connexions fronto-striatales et une augmentation des connexions fronto- postérieures [87]. Deux études longitudinales ont étudié les sujets présymptomatiques et ont évalué l'utilité potentielle de l'IRMf au repos comme biomarqueur de la progression de la maladie [139, 173]. Ces deux études n'ont pas trouvé de changements significatifs dans la connectivité sur un an [173] ou une période de trois ans [139]. Lorsque nous avons débuté notre étude, il n'existait qu'une seule étude qui a utilisé la théorie des graphes afin d'évaluer les sujets présymptomatiques [87]. L'évolution de la connectivité fonctionnelle cérébrale au cours du temps des patients et des sujets présymptomatiques reste donc à préciser.

3.2 La maladie de Parkinson

3.2.1 Généralités sur la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative d'évolution lente et progressive, caractérisée par la présence de signes moteurs caractéristiques : le tremblement de repos des mains, des bras, des jambes, de la mâchoire et du visage, la rigidité des membres et du tronc, la bradykinésie ou lenteur du mouvement et l'instabilité posturale ou trouble de l'équilibre et de la coordination [95]. La maladie débute vers la 60aine et évolue sur 10 à 20 ans avant le décès [156]. La maladie de Parkinson affecte 1% de la population âgée de plus de 65 ans [107]. Les symptômes moteurs sont en général accompagnés d'autres symptômes non moteurs, comme l'hyposmie, le déclin cognitif, des troubles de l'humeur, des douleurs, des troubles végétatifs, des hallucinations visuelles et des problèmes de sommeil [109].

3.2.2 Présentation clinique

3.2.2.1 Les principaux signes cliniques de la maladie de Parkinson

Les principaux signes cliniques de la maladie de Parkinson sont les trois signes cardinaux du syndrome parkinsonien (tremblement de repos, bradykinésie et la rigidité). Le début est le plus souvent asymétrique. Il existe une bonne réponse clinique à la lévodopa. De nombreux symptômes non moteurs sont également observés. Ils surviennent habituellement à un stade plus tardif de la maladie et sont résistants au traitement par lévodopa. Les plus fréquents

sont la dépression, l'apathie, les troubles cognitifs, les hallucinations, les symptômes dysautonomiques et les troubles du sommeil [105, 165, 182].

3.2.2.2 Les troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson

Les déficits cognitifs sont fréquemment observés chez les patients atteints de la MP. Au bout de 10 ans, environ 75% des patients atteints, développent une démence [2, 3, 120].

La démence ou trouble cognitif sévère est caractérisée par une réduction des capacités cognitives suffisamment importante pour retentir sur la vie d'un individu et entraîner une perte d'autonomie. L'origine du dysfonctionnement cognitif dans la MP est probablement multifactorielle en relation avec les dommages de plusieurs systèmes de neurotransmission et du cortex. Les systèmes de neurotransmission incluent les systèmes dopaminergiques, noradrénergiques et cholinergiques. Un modèle de double syndrome a été proposé pour expliquer les déficits cognitifs dans la maladie de Parkinson [101]. Ce modèle postule que le déficit dopaminergique pourrait entraîner un trouble des fonctions exécutives fronto-striatales tandis que la démence serait la conséquence des lésions d'autres systèmes de neurotransmetteurs notamment cholinergiques et aux lésions corticales postérieures [142]. Les fonctions exécutives désignent un ensemble de processus cognitifs important pour le contrôle cognitif du comportement, tels que la planification, l'organisation, l'élaboration de stratégies, l'attention et la mémoire de travail. Elles impliquent particulièrement les régions préfrontales. Dans ce travail, nous étudierons le système cholinergique.

Il existe deux principaux types de neurones de projection cholinergiques cérébraux situés dans le noyau pédonculopontin, qui innerve le thalamus, le striatum, le cervelet et le tronc cérébral, et dans le cerveau antérieur basal au sein de la substantia innominata qui innerve le cortex et l'hippocampe.

Le cerveau antérieur basal est divisé en différents noyaux, comprenant le noyau septal interne (Ch1), le noyau vertical de la bandelette diagonale (Ch2), le noyau horizontal de la bandelette diagonale (Ch3) et le noyau basal de Meynert (NBM ou Ch4). Ces noyaux ont des connexions distinctes. Ch1 et Ch2 projettent vers l'hippocampe, Ch3 vers le bulbe olfactif et Ch4 vers les régions corticales associatives et l'amygdale [132]. Ch4 est divisé en noyaux plus petits avec des connexions différentes [132].

Dans la MP, les études histologiques ont montré la présence de corps de Lewy, d'alpha-synucléine et d'une perte neuronale dans le NBM [36, 84]. Dans le NBM, la perte neuronale et l'agrégation de l'alpha-synucléine étaient plus élevées chez les patients atteints de la MP avec démence que chez les patients non dément [84]. Dans Ch1-2, si aucune perte neuronale n'a été observée, il existait bien en revanche des corps de Lewy ainsi qu'une réduction de l'ac-

tivité de la choline acétyltransférase, une enzyme de synthèse de l'acétylcholine, dans l'hippocampe [84]. Chez les patients parkinsoniens avec démence, un déficit cholinergique cortical a été observé en tomographie à émission de positrons (TEP) à l'aide d'un radiotraceur de l'activité de l'acétylcholinestérase [34, 33]. Les déficits cognitifs qui seraient liés à l'atteinte cholinergique dans la MP ont été décrits lors de tâches d'apprentissage visuo-spatial et de mémoire telles que les tâches de mémoire de patterns visuels et de reconnaissance spatiale, d'apprentissage associatif de paires visuospatiales, les tâches d'appariement visuel simultanées et différées [54, 166, 110, 142], ainsi que des tests d'attention et des fonctions exécutives [32], en particulier dans les processus sous-tendant l'encodage immédiat de l'information [44].

En IRM, le cerveau antérieur basal est difficile à délimiter parce qu'il ne présente pas de frontières anatomiques précises. Plusieurs approches ont été proposées, telles que des mesures simples de l'épaisseur de la substantia innominata sur les images coronales pondérées en T2 [86] ou des mesures automatisées utilisant un masque de la structure dérivé de l'histologie et de l'IRM post-mortem combinés [103].

L'atteinte du cerveau basal antérieur reste donc à préciser ainsi que ses liens avec les déficits cognitifs présentés par les patients.

3.2.3 Étiologie de la maladie de Parkinson

Les majorité des patients présentent une forme dite idiopathique, c'est-à-dire qu'aucune cause spécifique n'a été retrouvée. Bien que le mode de transmission de la maladie reste inconnu chez la plupart des patients parkinsoniens, environ 15% de ceux-ci ont un parent au premier degré atteint de la maladie [143]. Un petit pourcentage de patients présente cependant des anomalies de gènes qui ont été associés à la maladie. Ces gènes ont été dénommés PARK1-13 [29, 188].

3.2.4 Les lésions neuropathologiques de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est caractérisée par une perte des neurones dopaminergiques et la présence de corps de Lewy et d'alpha-synucléine dans la substance noire pars compacta (SNc).

Les corps de Lewy sont des agrégats anormaux de protéines qui se forment à l'intérieur des cellules nerveuses. Ils contiennent des agrégats d'alpha-synucléine sous forme des fibrilles insolubles.

La perte des neurones dopaminergiques prédomine dans la région dorsolatérale de la substance noire (SN), correspondant au segment ventrolatéral de la

SNc [47, 75]. Il s'agit de neurones de projection en particulier vers le striatum. La dégénérescence de ces neurones entraîne donc une perte de l'innervation dopaminergique du striatum [36]. Au fur et à mesure que la MP progresse, la quantité de dopamine produite dans le cerveau diminue, laissant une personne incapable de contrôler le mouvement normalement.

La SN est la première région touchée dans la MP, mais d'autres structures comme les noyaux gris centraux (NGC), certains noyaux du tronc cérébral et le cortex peuvent être également impliqués [200]. Certaines autres maladies associées au syndrome parkinsonien peuvent également affecter la SN et les NGC et sont associés à une élévation de la concentration de fer dans ces régions [174].

La maladie de Parkinson s'accompagne également d'une perte neuronale dans d'autres régions du cerveau qui contribuent à expliquer les signes non-moteurs de la maladie. Ainsi, les corps de Lewy sont également retrouvés dans de nombreux noyaux du tronc cérébral [36]. La présence de corps de Lewy dans ces régions pourrait expliquer les symptômes non-moteurs observés par certaines personnes atteintes de la MP avant que les signes moteurs de la maladie n'apparaissent. Ainsi, les structures du bulbe seraient impliquées dans les troubles dysautonomiques cardiorespiratoires [153], les noyaux noradrénergiques (locus coeruleus et subcoeruleus) seraient impliqués dans les troubles du comportement en sommeil paradoxal [73], les noyaux cholinergiques (noyau tegmento-pédonculopontin) seraient impliqués dans les troubles de la marche et de la posture [72, 62].

D'autres régions sont également touchées telles que les structures cholinergiques de la base du télencéphale (ou cerveau antérieur basal, basal forebrain en anglais) ou certaines régions corticales qui contribuent à expliquer la présence des troubles cognitifs sur lesquels nous reviendront dans les paragraphes suivants. Les intestins contiennent également des cellules dopaminergiques qui dégénèrent dans la MP, et cela peut être important dans les symptômes gastro-intestinaux qui font partie de la maladie.

Dans ce travail, nous étudierons le rôle des structures cholinergiques de la base du télencéphale dans la genèse des troubles cognitifs de la maladie de Parkinson.

3.2.5 L'imagerie par résonance magnétique et l'imagerie par résonance fonctionnelle au repos dans la maladie de Parkinson

3.2.5.1 L'imagerie par résonance magnétique structurelle

Les progrès récents en IRM ont permis de développer de nombreux biomarqueurs capables de détecter les lésions de la maladie de Parkinson. Ces marqueurs appartiennent à plusieurs catégories distinctes. Les biomarqueurs qui évaluent la neurodégénérescence incluent les mesures d'atrophie par IRM structurelle et l'imagerie sensible à la neuromélanine. La neuromélanine est un pigment présent dans la substance noire pars compacta qui est visible en hypersignal sur les séquences en spin écho pondérées en T1 [42].

La surface et l'intensité du signal diminuent dans la maladie de Parkinson [42, 158, 111] Les biomarqueurs de la microstructure tissulaire incluent les mesures dérivées de l'imagerie de diffusion. L'anisotropie fractionnelle est abaissée dans la substance noire des patients [171]. L'eau libre est en revanche augmentée [140].

La charge en fer est quantifiée par relaxométrie R2* ou cartographie de susceptibilité quantitative (QSM). Ces études ont montré que la charge en fer était augmentée dans la maladie de Parkinson [128, 53, 10, 48, 61, 154, 12, 94, 159].

Par ailleurs, le fer semble se déposer plus particulièrement dans la substance noire dorsolatérale à l'origine d'un signe appelé l'hyperintensité nigrale dorsolatérale [172, 160, 13, 184]. Ce signe est visible à l'examen radiologique des images et paraît sensible et spécifique pour distinguer les patients des sujets sains. Ces marqueurs ont permis de distinguer les patients des sujets sains et de suivre la progression de la maladie.

Les biomarqueurs de la fonction cérébrale sont utilisés pour étudier les corrélats neuronaux des symptômes moteurs et non-moteurs. Ainsi des anomalies ont été mises en évidence dans le noyau pédonculopontin en lien avec les troubles de la marche[178, 72], le complexe coeruleus / subcoeruleus en lien avec les troubles du comportement pendant le sommeil paradoxal [73] et dans le bulbe en lien avec les troubles dysautonomiques [153]. Les troubles cognitifs sont plus volontiers associés à une baisse de substance grise corticale en particulier dans les régions postérieures [202, 77].

3.2.5.2 L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle au repos dans la maladie de Parkinson

L'IRMf au repos a permis d'explorer les anomalies de la connectivité fonctionnelle chez les patietns atteints de la maladie de Parkinson. Les données ont

montré que la déplétion dopaminergique entraînait une réorganisation de la connectivité cérébrale caractérisée par une baisse du couplage au sein du circuit cortico-striatal sensorimoteur et entre le striatum and le tronc cérébral [209, 20, 208, 83, 60, 175, 5]. En revanche, une augmentation de la connectivité, interprétée comme un phénomène compensateur, a été observée dans les circuits associatifs [91, 175] et dans certaines régions comme le cortex moteur primaire (M1) et le cerebellum [208] (Figure 3.1).

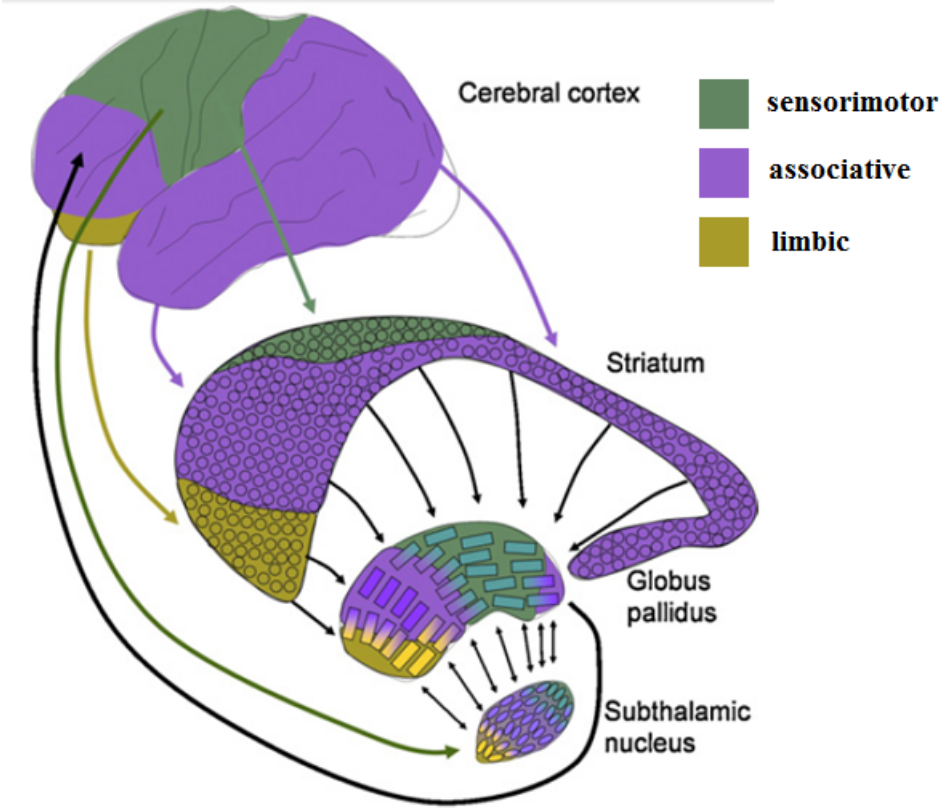


FIGURE 3.1 – Les circuits cortico-sous corticaux [214]

Les changements de connectivité étaient modulés par la levodopa [60, 185]. Les altérations fonctionnelles dans M1 pourraient être secondaire au traitement dopaminergique prolongé plus qu'à la maladie elle-même car elles n'ont pas été observées chez les sujets de novo (non traités) [60]. Les anomalies de connectivité fonctionnelles ont aussi été rapportées chez des sujets porteurs sains de mutations LRRK2 G2019S mutation ce qui suggère que des anomalies pourraient être un phénomène précoce survenant dès les phases précliniques de la maladie [92, 196]. Enfin, les anomalies de connectivité fonctionnelle des ganglions de la base permettait de différentier les patients des sujets témoins

avec une précision élevée [185, 1].

4

Conclusion générale et présentation des travaux de recherche

Notre approche de recherche est centrée autour de la technique de l'IRMf au repos. Dans notre travail de thèse, nous avons combiné un aspect méthodologique et deux applications dans le domaine des pathologies du mouvement.

Dans notre premier travail de recherche, nous avons débuté par une analyse des aspects techniques de l'IRMf au repos en étudiant comment le choix des étapes de prétraitement pouvait influencer les mesures de connectivité fonctionnelle de la théorie des graphes. Notre objectif était d'optimiser le prétraitement des données d'IRMf au repos. Pour cela, nous avons utilisé deux méthodes d'analyse adaptées aux questions posées. Ce travail est présenté ci-dessous dans l'article « The influence of preprocessing pipelines on quality and graph theory measures using resting state fMRI data ». Cet article est en cours de révision dans la revue Frontiers in Computational Neuroscience.

Une fois ce travail effectué, nous avons appliqué la technique de l'IRMf au repos à l'étude des anomalies de connectivité cérébrale dans deux pathologies du mouvement, la maladie de Huntington et la maladie de Parkinson.

Dans la première étude, nous avons cherché à étudier les covariations entre les indicenes topologiques déduits des graphes et des signes cliniques de la maladie de Huntington. Nous avons plus particulièrement cherché à déterminer si la connectivité fonctionnelle cérébrale pouvait fournir des biomarqueurs pouvant être utilisés comme 'indicateurs de résultats' dans les essais cliniques. Pour cela, nous avons utilisé une méthode d'étude globale des connexions cérébrales à l'échelle du cerveau entier avec la théorie des graphes. Ce travail a été présenté dans l'article « Longitudinal changes in functional connectivity of cortico-basal ganglia networks in manifests and premanifests Huntington's disease » qui a été publié dans la revue Human Brain Mapping en 2016.

Dans la seconde étude, nous avons étudié le rôle des noyaux cholinergiques du cerveau basal antérieur dans les déficits cognitifs de la maladie de Parkinson. Nous avons appliqué l'approche par graine tout en définissant les régions d'intérêt adaptées à l'étude d'une région spécifique et de ses liens avec les fonctions cérébrales. Ce travail est présenté ci-dessous dans l'article « Contribution of basal forebrain damage to cognitive deficits in Parkinson's disease ». Cet article est soumis à publication.

2

PART

Contributions et Projets de recherche

5

Article : Influence des procédures de prétraitement des données sur les mesures de la théorie des graphes en IRMf au repos

Contents

5.1 Introduction **54**

5.2 Objectifs de l'étude **55**

5.3 Matériels et méthodes **55**

5.3.1 Définition des stratégies 55

5.3.2 Acquisition des données IRM et IRMf au repos 56

5.3.3 Construction des réseaux 56

5.3.4 Analyses statistiques 57

5.4 Résultats **57**

5.5 Conclusion **58**

5.6 Article **58**

5.1 Introduction

Nous avons vu que la qualité des images d'acquisition en IRMf dépendait de la qualité du signal BOLD. Ce dernier se caractérise par une faible variation du signal qui rend l'image plus sensible au bruit et aux artefacts (voir chapitre 2 dans le cadre de la thèse). Nous avons également montré que le choix des étapes de prétraitement était très important en particulier pour les analyses à l'aide de la théorie des graphes.

Plusieurs études ont montré l'importance de ce choix et de leur ordre d'application en particulier pour la régression globale [98, 119, 38, 212], le scrubbing [11] ou différentes stratégies de prétraitement [43, 203].

L'application de la régression globale peut augmenter la corrélation entre les mesures de connectivité et le mouvement de la tête [98] ou réduire la fiabilité de l'IRMf au repos [119, 38]. La correction du mouvement améliore la qualité de la connectivité fonctionnelle pour les mesures de la théorie des graphe [213] ou l'analyse en région d'intérêt par graine [149, 168, 195]. L'application du filtrage suivi du scrubbing permet de réduire la dépendance entre les mesure de la théorie des graphe et le mouvement de la tête [11]. Une étude a évalué l'influence de la correction du décalage temporel, du lissage et de la normalisation sur la connectivité fonctionnelle en utilisant l'approche par graine [208]. L'auteur a démontré que la correction du décalage temporel n'avait aucun effet, contrairement au lissage qui augmentait la connectivité fonctionnelle.

Concernant le prétraitement des données IRMf au repos, il existe un pipeline quasi-standard pour habituellement appliqué aux données dans de nombreuses études. Il est défini par les trois étapes suivantes : la correction du décalage temporel (Slice-timing en anglais), le réalignement et le lissage gaussien (voir chapitre 2).

A ces étapes, il est possible d'ajouter la régression par le signal global, le filtrage, le scrubbing ou autre. Un autre méthode appelée *tCompCor* [23] permet d'éliminer le bruit physiologique. Son principe repose sur l'identification des voxels dominés par le bruit physiologique en calculant l'écart type temporel des décours temporel (voir annexe). Nous trouvons une diversité dans le choix des étapes de prétraitement et leur ordre d'application. Il n'y a pas une règle générale qui se dégage.

En résumé, bien que plusieurs étapes de prétraitement aient été évaluées pour les mesures de la théorie des graphes, les étapes de correction du décalage temporel (slice-timing), de réalignement, de lissage et la *tCompCor* [23] n'ont pas fait l'objet d'une étude systématique. Nous avons donc concentré notre étude sur ces différentes étapes. Nous avons évalué plusieurs combinaisons de ces étapes en calculons les valeurs de deux mesures : l'efficacité locale

el et l'efficacité globale **eg**. Nous avons choisi ces deux mesures car elles représentent au mieux les propriétés du réseaux petit-monde [4].

5.2 Objectifs de l'étude

Dans notre étude, nous avons voulu d'une part évaluer l'influence des étapes standard sur les mesures de la théorie des graphes et d'autre part étudier l'influence de ces étapes de prétraitement (la correction du décalage, le réalignement, le lissage spatial, le filtrage et *tCompCor*) et leur ordre d'application, sur la connectivité fonctionnelle. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux mesures de l'efficacité locale **el** et l'efficacité globale **eg**. Enfin, nous nous sommes centrés sur la correction du bruit physiologique. Nous avons appliqué la méthode *tCompCor* basée sur l'analyse en composantes principales (ACP) [23]. Cette méthode a permis de réduire ces deux artefacts dans les données fonctionnelles. Dans cet algorithme, les voxels dominés par le bruit physiologique et le mouvement de la tête ont un écart temporel standard (tSTD) élevé. (Une explication dans l'annexe)

5.3 Matériels et méthodes

5.3.1 Définition des stratégies

Les données fonctionnelles ont été prétraitées en utilisant différentes étapes. L'analyse a été réalisée dans l'espace anatomique des sujets. Nous avons défini sept stratégies différentes pour le prétraitement fonctionnel. Nous avons comparé 12 stratégies.

Stratégie brut : nous avons considéré les données sans prétraitement. Nous avons appliqué uniquement la correction du décalage temporel d'acquisition pour **la stratégie a**. Compte tenu des résultats développés plus tard, les stratégies suivantes que nous avons choisies n'incluent pas la correction du décalage temporel.

Stratégie r : nous avons seulement appliqué le réalignement.

Stratégie sr : nous avons appliqué le réalignement et ensuite le lissage.

Stratégie cr : nous avons appliqué le réalignement, ensuite le tCompCor et sans application du lissage.

Stratégie csr : nous avons appliqué le réalignement, le lissage ensuite tCompCor.

Stratégie scr : nous avons appliqué le réalignement, puis le tCompCor et enfin le lissage.

Stratégie fr : nous avons appliqué la stratégie r, puis le filtrage (0.01 Hz, 0.1 Hz).

Stratégie sfr : nous avons appliqué la stratégie fr, puis le lissage.

Stratégie fcr : nous avons appliqué la stratégie cr, puis le filtrage (0.01 Hz, 0.1 Hz).

Stratégie fcsr : nous avons appliqué la stratégie csr, puis le filtrage (0.01 Hz, 0.1 Hz).

Stratégie fscr : nous avons appliqué la stratégie scr, puis le filtrage (0.01 Hz, 0.1 Hz).

5.3.2 Acquisition des données IRM et IRMf au repos

Nous avons 50 sujets sains (24 femmes) et âgés de 44.0 ± 10.1. les sujets appartiennent à l'étude de TRACK-HD. L'étude TRACK-HD est une étude prospective multi-centrique, multi-nationale, observationelle d'étude des biomarqueurs dans la maladie de Huntington dont l'investigateur principal est le Professeur Sara Tabrizi (UCL, Londres). L'acquisition des données IRM a été réalisée en utilisant un imageur 3 Testla Siemens Trio TIM MRI avec 12 canaux au CENIR, ICM, Paris, France.

Le protocole comprenait l'imagerie anatomique de haute résolution tridimensionnelle pondérée en 3D T1 et d'une imagerie fonctionnelle IRMf au repos en utilisant l'echo-planar de résolution de 3 mm isotrope. Durant le scan, les sujets ont reçu l'ordre de se détendre, de s'abstenir de penser et de garder les yeux fermés et de ne pas s'endormir.

5.3.3 Construction des réseaux

Pour la construction des réseaux cerveaux, nous avons défini dans une première étape 164 régions d'intérêt (ROI). Tous ont été obtenus par la parcellisation du FreeSurfer [66, 65].

Le réseau fonctionnel, représenté sous forme de noeuds (l'ensemble de ROIs) interconnectés par des liens. Pour chaque sujet, et pour chaque noeud donné, nous avons calculé la moyenne des valeurs de l'intensité des voxels de chaque ROI, afin d'obtenir son décours temporel. Enfin, nous avons calculé la corrélation entre toutes les paires de noeuds pour obtenir la matrice de corrélation individuelle.

Nous avons vérifié les propriétés nécessaires pour l'analyse en réseau petit-monde en calculant la mesure du small-worldness [96, 164]. Nous avons aussi calculé l'efficacité globale eg et locale el.

L'efficacité locale (el) représente le transfert d'informations local entre les noeuds et la robustesse d'un noeud [112].

$$el = \frac{1}{n}\sum el_i = \frac{1}{n}\sum \frac{\sum a_{ij}a_{ih}(d_{jh}(N_i))^{-1}}{k_i-(k_i-1)}$$

avec el_i est l'efficacité locale d'un noeud i, et $d_{jh}(N_i)$ est la longueur du chemin le plus court entre j et h, qui contenait que des voisins du noeud i.

Lefficacité globale (eg) correspond à la densité de connexions à longue distance et reflète l'efficacité globale du réseau [112].

$$eg = \frac{1}{n}\sum eg_i = \frac{1}{n}\sum \frac{\sum d_{ij}^{-1}}{n-1}$$

avec eg_i est l'efficacité d'un noeud i.

Pour analyser les propriétés topologiques des réseaux fonctionnels du cerveau, il faut tout d'abord rendre le graphe binaire. Il faut passer par une étape de seuillage pour les matrices de corrélation. Pour se faire, nous appliquons un intervalle de densité commun à toutes les matrices de corrélation des sujets de l'étude. Chaque matrice de corrélation sera successivement évaluée en appliquant un seuil appartenant à la gamme de valeur de l'intervalle [4]. Nous avons calculé les valeurs moyennes des résultats topologiques obtenus des différentes mesures estimées pour chaque réseau individuel comprise entre 0.04 et 0.25 [16, 131].

5.3.4 Analyses statistiques

Nous avons comparé ces mesures de la théorie des graphes pour chaque stratégie avec des analyses ANOVA à mesures répétées. L'analyse statistique a été effectuée pour chaque mesure sur les graphes. Nous avons effectué des *t-tests post-hoc* appariés pour calculer les différences entre les étapes de prétraitement. Nous avons appliqué des corrections en utilisant les comparaisons multiples de Bonferroni.

5.4 Résultats

Dans l'ensemble, nous avons trouvé que les stratégies **csr** (où nous avons appliqué le réalignement, lissage et tCompCor comme une étape finale) et **scr** (où nous avons appliqué le réalignement, tCompCor et le lissage comme une

étape finale) avaient les valeurs moyennes les plus élevées de l'efficacité globale. Cependant, nous avons trouvé que la stratégie **fscr** (où nous avons appliqué le réalignement, tCompCor, le lissage et le filtrage comme une étape finale), avait les valeurs moyennes les plus élevées de l'efficacité locale.

5.5 Conclusion

Les tests que nous avons menés chez des sujets sains ont montré que le choix et l'ordre des étapes de prétraitement ont eu un impact sur les mesures de la théorie des graphes. Dans l'ensemble, nos résultats ont confirmé que les mesures de la connectivité fonctionnelle de la théorie des graphes dépendent de l'ordre des étapes de traitement. Ils ont également suggéré que l'efficacité globale était améliorée lorsque le lissage et tCompCor étaient appliqués comme étapes finales du pipeline de prétraitement et que l'efficacité locale était améliorée par un filtrage supplémentaire.

Ces stratégies peuvent ne pas être suffisantes si nous utilisons une autre méthode pour analyser les données. Le contrôle de la qualité de l'IRMf au repos est une étape cruciale mais reste insuffisamment quantifié. Dans notre étude, nous nous sommes intéressés par un ensemble d'étape de prétraitement, dont nous avons étudié l'impact de leur ordre d'application sur les mesures de la théorie des graphes. Plusieurs autres combinaisons d'autres étapes n'ont pas été étudiées dans la littérature et qui peuvent donner de meilleurs résultats.

5.6 Article

The influence of preprocessing steps on graph theory measures derived from resting state fMRI

Fatma Gargouri[1, 2, 3*], Fathi Kallel[3], Sebastien Delphine[1], Ahmed Ben Hamida[3], Stéphane Lehéricy[1, 2], Romain Valabregue[1, 2]

[1]Institut du Cerveau et de la Moelle épinière – ICM, Centre de NeuroImagerie de Recherche – CENIR, Paris, France, France, [2]Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Inserm U1127, CNRS UMR 7225, Paris, France, France, [3]Advanced Technologies for Medicine and Signals - ATMS, ENIS, Université de Sfax, Tunisia, Tunisia

Submitted to Journal:
Frontiers in Computational Neuroscience

Article type:
Original Research Article

Manuscript ID:
286523

Received on:
12 Jun 2017

Revised on:
03 Nov 2017

Frontiers website link:
www.frontiersin.org

In review

Conflict of interest statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest

Author contribution statement

FG make substantial contributions to conception, design, analysis and interpretation of data;
FK participate in analysis and interpretation of data;
SD participate in analysis and interpretation of data;
ABH participate in revising the article;
SL participate in drafting the article and revising it for important intellectual content and give the final approval of the version to be submitted;
RV participate in analysis and interpretation of data;

Keywords

graph theory, preprocessing, Resting-state fMRI, control quality, tCompCor

In review

Abstract

Word count: 243

Resting state functional MRI (rs-fMRI) is an imaging technique that allows the spontaneous activity of the brain to be measured. Measures of functional connectivity highly depend on the quality of the BOLD signal data processing. In this study, our aim was to study the influence of preprocessing steps and their order of application on small-world topology and their efficiency in resting state fMRI data analysis using graph theory. We applied the most standard preprocessing steps: slice-timing, realign, smoothing, filtering and the tCompCor method. In particular, we were interested in how preprocessing can retain the small-world economic properties and how to maximize the local and global efficiency of a network while minimizing the cost. Tests that we conducted in 54 healthy subjects showed that the choice and ordering of preprocessing steps impacted the graph measures. We found that the csr (where we applied realignment, smoothing and tCompCor as a final step) and the scr (where we applied realignment, tCompCor and smoothing as a final step) strategies had the highest mean values of global efficiency (eg). Furthermore, we found that the fscr strategy (where we applied realignment, tCompCor, smoothing, and filtering as a final step), had the highest mean local efficiency (el) values. These results confirm that the graph theory measures of functional connectivity depend on the ordering of the processing steps, with the best results being obtained using smoothing and tCompCor as the final steps for global efficiency with additional filtering for local efficiency.

Funding statement

In this study, we evaluated the impact of the most common rs-fMRI preprocessing steps including slice-timing, realignment, filtering, smoothing, and tCompCor method on the graph theory measures by modifying the order and presence of each step in the preprocessing strategy in a group of healthy volunteers. We studied this impact on the topology of the graphs and their efficiencies (eg and el). We found that csr and scr strategies (where we applied realignment, smoothing and tCompCor) provided the highest values of eg. Furthermore, we found that the fscr strategy (where we applied realignment, tCompCor, smoothing, and filtering as a final step) had the highest values of el.

Ethics statements

(Authors are required to state the ethical considerations of their study in the manuscript, including for cases where the study was exempt from ethical approval procedures)

Does the study presented in the manuscript involve human or animal subjects: Yes

Please provide the complete ethics statement for your manuscript. Note that the statement will be directly added to the manuscript file for peer-review, and should include the following information:

- Full name of the ethics committee that approved the study
- Consent procedure used for human participants or for animal owners

- Any additional considerations of the study in cases where vulnerable populations were involved, for example minors, persons with disabilities or endangered animal species

As per the Frontiers authors guidelines, you are required to use the following format for statements involving human subjects:
This study was carried out in accordance with the recommendations of 'name of guidelines, name of committee' with written informed consent from all subjects. All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the 'name of committee'.
For statements involving animal subjects, please use:
This study was carried out in accordance with the recommendations of 'name of guidelines, name of committee'. The protocol was approved by the 'name of committee'.

If the study was exempt from one or more of the above requirements, please provide a statement with the reason for the exemption(s).
Ensure that your statement is phrased in a complete way, with clear and concise sentences.

This study was carried out in accordance with the recommendations of Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM) with written informed consent from all subjects. All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the ICM.

In review

The influence of preprocessing steps on graph theory measures derived from resting state fMRI

Fatma Gargouri,[1,2,3] Fathi Kallel,[3] Sebastien Delphine,[1] Ahmed Ben Hamida,[3] Stéphane Lehéricy,[1,2] Romain Valabregue[1,2]

[1] Institut du Cerveau et de la Moelle épinière – ICM, Centre de NeuroImagerie de Recherche – CENIR, Paris, France
[2] Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Inserm U1127, CNRS UMR 7225, Paris, France
[3] Advanced Technologies for Medicine and Signals - ATMS, ENIS, Université de Sfax, Tunisia

(*) Corresponding Author Contact Details:
CENIR, ICM, Hôpital Pitié-Salpêtrière
47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 PARIS Cedex 13, France
Telephone: +33 (0)1 57 27 41 39 / Fax: +33 (0)1 42 16 35 15
Email: gargouri.fatma@gmail.com

In review

Abstract

Resting state functional MRI (rs-fMRI) is an imaging technique that allows the spontaneous activity of the brain to be measured. Measures of functional connectivity highly depend on the quality of the BOLD signal data processing. In this study, our aim was to study the influence of preprocessing steps and their order of application on small-world topology and their efficiency in resting state fMRI data analysis using graph theory. We applied the most standard preprocessing steps: slice-timing, realign, smoothing, filtering and the tCompCor method. In particular, we were interested in how preprocessing can retain the small-world economic properties and how to maximize the local and global efficiency of a network while minimizing the cost. Tests that we conducted in 54 healthy subjects showed that the choice and ordering of preprocessing steps impacted the graph measures. We found that the **csr** (where we applied realignment, smoothing and tCompCor as a final step) and the **scr** (where we applied realignment, tCompCor and smoothing as a final step) strategies had the highest mean values of global efficiency (***eg)***. Furthermore, we found that the **fscr** strategy (where we applied realignment, tCompCor, smoothing, and filtering as a final step), had the highest mean local efficiency ***(el)*** values. These results confirm that the graph theory measures of functional

connectivity depend on the ordering of the processing steps, with the best results being obtained using smoothing and tCompCor as the final steps for global efficiency with additional filtering for local efficiency.

Introduction

Resting state functional MRI (rs-fMRI) is an imaging technique that allows measuring the spontaneous fluctuations of the blood oxygen level-dependent (BOLD) signal in the brain. This technique has revealed the permanent existence of several networks in healthy subjects that are identifiable through their functional connectivity (Biswal et al., 1995). Functional connectivity is defined by the synchronization of the BOLD signal changes between distant regions. Measures of connectivity have been used as biomarkers to identify the various normal and pathological behavioral or cognitive states of the brain (Bassett et al., 2009; Bullmore and Sporns, 2012, 2009). Cerebral networks have small-world characteristics with highly clustered local connectivity and relatively few long-distance connections (Bassett and Bullmore, 2006; Watts and Strogatz, 1998). The economical properties of small-world networks are characterized by having high local and global efficiency at a low cost (Latora and Marchiori, 2003, 2001). These properties have been studied using graph theory, which is increasingly used to evaluate healthy and pathological brains (Bassett et al., 2009; Bullmore and Sporns, 2012, 2009) and has shown acceptable reliability (Guo et al., 2012; Telesford et al., 2013; Wang et al., 2010).

BOLD signal changes at rest are also sensitive to artifacts. Therefore, measures of functional connectivity are highly dependent on the quality of the BOLD signal data processing. Several studies have investigated the reliability and reproducibility of rs-fMRI and reported the importance of measuring this reliability (Bennett and Miller, 2010). They also noted that the reliability of fMRI data was low compared to other imaging measures and needed much more processing steps to improve reliability estimates. The reliability of rs-fMRI has been studied using several measures of functional connectivity (Zuo and Xing, 2014). Studies emphasized the need to ensure low variability among the

In review

subjects in the same group and high variability between the subjects of different groups (Zuo and Xing, 2014). They also discussed that the choice in the different preprocessing strategies can affect the reliability of rs-fMRI. Moreover, they showed that the final results also depended on the post-preprocessing methods (seed-based analysis, independent component analysis, graph theory, etc.).

Several approaches have been proposed to improve the quality of rs-fMRI images and more specifically to correct for artifacts. The frequency filtering of data using a Butterworth filter with a bandwidth of 0.01 to 0.1 Hz eliminated high and low frequencies (Biswal et al., 1995; Garreffa et al., 2003). Regression of the global cerebral signal can also be applied to isolate the relevant neural signal (Bettus et al., 2009; Vincent et al., 2006) and regression of the signal of the white matter and the cerebrospinal fluid can be used as a complementary technique to minimize the influence of artifacts on correlation maps (Bartels and Zeki, 2005). In addition, there are methods for head movement artifact removal during acquisition, besides realignment (Power et al., 2014; Satterthwaite et al., 2013; Van Dijk et al., 2012a). The measure 'Framewise Displacement' (FD) was proposed to identify the volumes where subjects show high head movements (Power et al., 2014). Another component-based method (CompCor) has been reported that reduced two artifacts (physiological noise and head movement) in the functional data (Behzadi et al., 2007).

In review

However, as mentioned above, the way preprocessing is applied may influence the final results. For instance, the use of global signal regression may increase the correlation between the measures of connectivity and head movement (Jo et al., 2013). Other authors confirmed that the use of global signal regression decreased the reliability of rs-fMRI using graph theory measures (Liang et al., 2012) and matrix correlation (Guo et al., 2012). Another study evaluated the reliability of graph theory measures and showed that the use of global signal regression increased the number of negative correlations (Braun et al., 2012), introduced spurious anticorrelations (Murphy et al., 2009) and caused an overestimation of functional connectivity strengths (Weissenbacher et al., 2009). The test-retest reliability of fMRI using graph theory measures were high when slow-4 filtering was applied (Liang et al., 2012) and when this step was applied with no detrending and no global signal regression

(Borchardt et al., 2016). Head movements may introduce false positives when estimating functional connectivity (Power et al., 2014; Satterthwaite et al., 2013; Van Dijk et al., 2012b). The evaluation of the relationship between measures of graph theory and head motion showed that this dependence decreased at the group level, as opposed to the individual level where there was no improvement (Yan et al., 2013b). Other authors evaluated the reliability of different preprocessing methods to estimate measures of graph theory and found that the use of scrubbing reduced the dependence between graph theory measures and head motion (Aurich et al., 2015).

The choice of preprocessing steps is very important. Choosing the most appropriate one is difficult. The preprocessing steps influenced the final functional connectivity through either a seed-based analysis (Chang and Glover, 2009; Weissenbacher et al., 2009) or graph theory (Aurich et al., 2015; Yan et al., 2013a, 2013b). Additionally, it has been shown that the topological network differences between healthy volunteers and patients were highly dependent on the preprocessing steps (Borchardt et al., 2016). Therefore, more work has been done to evaluate the influence of global regression signal and filtering on functional connectivity.

In our project, we aimed to study the influence of classical preprocessing steps, including slice-timing, realignment, smoothing, and filtering in addition to tCompCor (Behzadi et al., 2007) on graph theory measures. We were particularly interested in studying the influence of the application order of these preprocessing steps on graph theory measures, particularly the global and local efficiency.

Methods

Defining strategies

Functional data were preprocessed using different steps. The analysis was performed in the native space. Realignment of the structural T1-weighted volume on the functional reference scan was performed using SPM8 in the native functional space. We defined seven different strategies for functional preprocessing, which are detailed in Figure 1.

In review

Strategy **brut**: In this strategy, we considered the data without any preprocessing. We also defined a strategy **a**, in which we applied only slice-timing. In view of the results that did not show any significant influence of slice-timing, we chose the following strategies that did not include slice-timing correction.

Strategy **r**: We only applied realignment to correct head movements, which occurred during the acquisition of the volumes to evaluate the impact of this step on the final result. A first volume in the functional series was taken as a reference. Each image of the time series was therefore processed according to a rigid displacement towards the chosen reference image.

Strategy **sr**: We applied realignment and then performed a smoothing using a 5-mm width at half maximum Gaussian filter.

Strategy **cr**: We applied realignment and then the component based noise correction method (tCompCor), which allowed the reduction of the physiological noise and head motion in the functional data (Behzadi et al., 2007). In this algorithm, the voxels dominated by physiological noise were processed using the temporal standard deviation (tSTD) of the time courses. A matrix including calculated times courses was processed using the principal component analysis (PCA) algorithm for component identification and classification. From this, we defined three new strategies.

Strategy **csr**: We applied realignment, smoothing and then tCompCor.

Strategy **scr**: We applied realignment, then tCompCor and finally smoothing.

Strategy **fr**: We applied **strategy r** and then filtering (0.01 Hz, 0.1 Hz).

Strategy **sfr**: We applied **strategy fr** and then smoothing.

Strategy **fcr**: We applied **strategy cr** and filtering as the final step (0.01 Hz, 0.1 Hz).

Strategy **fcsr**: We applied **strategy csr** and filtering as the final step (0.01 Hz, 0.1 Hz).

Strategy **fscr**: We applied **strategy scr** and filtering as the final step (0.01 Hz, 0.1 Hz).

Subjects & image acquisition

In review

We considered 54 healthy volunteers (HV) in this fMRI analysis. All HV had no history of any neurological or psychiatric disease and did not present any contraindications for MRI. For data acquisition, we used a 3T Siemens Trio with body coil excitation and a 12-channel head coil for signal reception. Acquisition of anatomical images was performed using a sagittal three-dimensional T1-weighted Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo (MPRAGE) acquisition characterized by a field of view (FOV) = 256x256mm^2, TR = 2200ms, echo time (TE) = 2.9ms, flip angle = 10° and a voxel size = 1×1×1mm^3.

The acquisition of rs-fMRI data of the whole brain was performed using a gradient echo echo-planar imaging sequence sensitive to BOLD signal with the following parameter: matrix size = 64x64, 45 slices, TR = 2400ms, TE = 30ms; flip angle = 90°, 200 volumes in one session, voxel size = 3×3×3mm^3 without gap, acquisition time = 8 minutes. Subjects were instructed to relax and completely close their eyes without sleeping during the scanning sessions.

We calculated the FD for each subject (Power et al., 2012) and we excluded each subject having a FD>0.05mm for at least one volume. Four subjects were thus excluded from the analysis. The HV were included at the (Institut du Cerveau et la Moelle epinière, Paris, France). The study was approved by the local ethics committee, and all of the participants provided written, informed consent prior to participating in the study.

In review

Network construction

For the construction of the brain networks, we defined 164 regions of interest (ROIs) as a first step, according to an anatomical model (Alexander et al., 1986), all of which were obtained through parcellation using FreeSurfer (Fischl et al., 2004, 1999) and covering the main cortical and subcortical areas. For each subject, we applied a cortical reconstruction using the spherical transformation of FreeSurfer. The functional network (or graph) was represented as nodes interconnected by links. It was constructed for each subject as follows: the nodes represented the ROIs and the links were the correlation between the mean signals of all the pairs of nodes (Figure 1).

To assess the small-world properties in the networks, we computed the small-worldness parameters for each graph (Humphries and Gurney, 2008; Rubinov and Sporns, 2010). These measures were designed for unweighted graphs and were highly dependent on the graph cost, which corresponded to the graph's density. For analyzing the topological properties of the brain functional networks, it was necessary to calculate the binary graphs which were obtained by thresholding each obtained correlation matrix. A common network costs should be able to mathematically compare the topological measures across all considered subjects. Successive thresholds of functional connectivity matrices were established over a range of network costs (Achard and Bullmore, 2007). We calculated the average values of the obtained topological results of the various metrics estimated for each individual network over the available cost range 0.04 and 0.25.

We estimated the small-worldness σ of the whole brain network at each cost for each strategy. We defined the upper limit of the small world regime as the highest cost (K = 0.25) at which the minimum value of σ was greater than 1 for all the strategies (Bassett et al., 2008; Messé et al., 2013).

In review

Quantification of graph theory measures

Graph theory measures were calculated for each subject and for each strategy. To be able to compare the topologies of the networks for each strategy, we also calculated the graph theory measures for the two extreme networks: regular and random. The Brain Connectivity Toolbox was used to compute the graph theory measures (http://www.brain-connectivity-toolbox.net) (Rubinov and Sporns, 2010).

First, we calculated the small-worldness coefficient 'σ' using equation 1 to check if the considered networks had small-world properties. A network was considered to have small-word properties if σ > 1 (Humphries and Gurney, 2008). These authors demonstrated that in the real world, there was no maximization of the value of σ. Therefore the best strategy did not necessarily provide the greatest

value of 'σ' but rather the value that maintained its model more for the density interval between 0.04 and 0.25.

$$\sigma = \frac{\frac{C}{C_{rand}}}{\frac{L}{L_{rand}}} \qquad (3)$$

where C, C_{rand}, L and L_{rand} represented the clustering coefficients and the characteristic path lengths of tested and random networks, respectively.

The density or cost was the actual number of edges in the graph as a proportion of the total number of possible edges (Bullmore and Sporns, 2009).

$$K = \frac{l}{(N^2 - N)/2}$$

In review

where l was the number of links in the graph, N was the number of nodes, and $N\ (N\text{-}1)\ /\ 2$ was the maximum number of links.

The characteristic path length of the network *'L'* corresponded to the average distance between the nodes *i* and all other nodes and was calculated using equation 4.

$$L = \frac{1}{n}\sum L_i = \frac{1}{n}\sum\left(\frac{\sum d_{ij}}{n-1}\right) \quad (4)$$

where N represented the set of all nodes in the network, n was the number of nodes and d_{ij} was the shortest path between the i and j nodes.

The clustering coefficient 'C' corresponded to the fraction of a node's neighbors that were also neighbors of one other and was calculated using equation 5.

$$C = \frac{1}{n}\sum C_i = \frac{1}{n}\sum\left(\frac{2t_i}{k_i(k_i-1)}\right) \qquad (5)$$

where k_i and t_i represented the degree of a node and the number of connections for a given node, respectively.

The local efficiency and clustering coefficient were used to evaluate network ability for processing specialized information within densely interconnected groups of nodes (functional segregation). The higher the clustering coefficient and local efficiency, the more segregated the network.

The local efficiency '*el*' reflected the local information transfer among the nodes and represented the robustness of the node to the deletion of individual nodes (Lotora and Marchiori, 2001). **e*l*** was calculated according to equation 6.

$$el = \frac{1}{n}\sum \quad el_i = \frac{1}{n}\sum \frac{\sum a_{ij}a_{ih}[d_{jh}(N_i)]^{-1}}{k_i-(k_i-1)} \qquad (6)$$

where el_i was the local efficiency of the node *i*, and $d_{jh}(N_i)$ was the length of the shortest path between *j* and *h* and contained only the neighbors of *i*.

The global efficiency '*eg*' of the network was calculated according to equation 7 (Latora and Marchiori, 2001).

$$eg = \frac{1}{n}\sum eg_i = \frac{1}{n}\sum \frac{\sum d_{ij}^{-1}}{n-1} \qquad (7)$$

where eg_i was the efficiency of node *i*.

As shown by (Achard and Bullmore, 2007), small-world networks may also be defined as having high global and local efficiency of parallel information transfer. In our project, we evaluated how the values of ***el*** and ***eg*** depended on the preprocessing strategies. We assumed that the best strategy would provide the highest values of these two measures.

Statistical analysis

We compared graph theory measures for each strategy with the repeated measures ANOVA with one factor 'Strategy'. The statistical analysis was performed for each graph theory measure. Post-hoc paired t-tests were performed to calculate the differences in the preprocessing steps. We corrected all the tests for multiple comparisons using a Bonferroni correction.

In review

Results

Overall, we found that **csr** (where we applied realignment, smoothing and tCompCor as a final step) and **scr** (where we applied realignment, tCompCor and smoothing as a final step) strategies had the highest mean values of ***eg***. However, we found that **fscr** strategy (where we applied realignment, tCompCor, smoothing, and filtering as a final step), had the highest mean values of ***el***.

Effect of slice-timing on rs-fMRI

The graph theory measures ***el*** and ***eg*** had the same mean values in the **brut** and **a** strategies (Table 1). These results suggested that slice-timing, which is crucial for task-fMRI, may not be mandatory in the rs-fMRI studies at the TR that we used.

[in review

Effect of preprocessing steps on local and global efficiency for brain functional network

For each preprocessing strategy, ***el*** and ***eg*** were calculated. The curves of these measures for each network of each strategy were represented between the two curves of the random network and the regular network over the same range cost (Supplementary table 1 and supplementary materials).

We found a significant effect of strategy for ***el*** ($p<10^{-5}$; F=40.2) and for ***eg*** ($p<10^{-5}$, F=128.4) (Table 1). Post-hoc t-tests showed that for ***el***, there were no significant differences between (**cr=a=brut**), (**a=brut=fr**), (**r=sr=sfr=fcr=scr**), (**r=sr=sfr=fcr=csr**), (**r=fr=fcr=scr**) and (**r=fr=fcr=csr**). The mean values were ordered as follows: (**cr=a=brut**) < (**a=brut=fr**) < (**fr=scr=fcr=r**) < (**fr=fcr=csr=r**) < (**scr=fcr=r=sfr=sr**) < (**fcr=csr=r=sfr=sr**) < **fcsr** < **fscr**. Therefore, the highest mean values of ***el*** were observed in strategy **fscr** (el=0.691 ± 0.021), and the p-values are presented in supplementary materials.

Post-hoc t-tests showed that for ***eg***, each strategy was significantly different from the other strategies except for strategies (**brut=a**), (**r=fr=sr=sfr**), (**fcsr=fcr**) as well as (**fcr=cr**). The mean values were ordered as follows (**brut=a**) < (**r=fr=sr=sf**r) < **fscr** < (**fcsr=fcr**) < (**fcr=cr**) < (**csr=scr**). The highest

mean values of ***eg*** were observed in the **csr** (eg=0.503 ± 0.020) and **scr** (eg=0.507 ± 0.014) strategies and the p-values are presented in supplementary materials.

Discussion

In this study, we evaluated the impact of the most common rs-fMRI preprocessing steps including slice-timing, realignment, filtering, smoothing, and tCompCor method on the graph theory measures by modifying the order and presence of each step in the preprocessing strategy in a group of healthy volunteers. We studied this impact on the topology of the graphs and their efficiencies (***eg*** and ***el***). We found that **csr** and **scr** strategies (where we applied realignment, smoothing and tCompCor) provided the highest values of ***eg***. Furthermore, we found that the **fscr** strategy (where we applied realignment, tCompCor, smoothing, and filtering as a final step) had the highest values of ***el***.

In review

The majority of studies evaluated the effect of global signal regression on functional connectivity using graph theory and seed-based analysis. Fewer works evaluated the effects of other steps such as tComCor and filtering. We will discuss our results regarding these studies in the following paragraphs.

Effect of slice-timing on local and global efficiency

We did not find any significant differences between the data with and without slice timing, for both ***el*** and ***eg.*** A previous study evaluated the impact of slice-timing on functional connectivity estimated using correlation coefficients, the amplitude of low-frequency fluctuations (ALFFs) and fractional ALFF (fALFF) (Wu et al., 2011). They showed that slice-timing had no significant effect on correlation coefficients and fALFF using three different TRs (2s, 3s, and 4s). However, ALFF increased significantly when slice-timing was applied at TR=2s. Although the metrics used in our study and the previous one differed, graph theory measures used here were derived from the

correlation coefficients of the correlation matrix and therefore we may consider that both results agree.

Effect of filtering on local and global efficiency

The comparison of the strategies with and without filtering (**r**=**fr**; **sr**=**sfr**; **cr**=**fcr**) showed no significant filtering effect for ***eg***. The highest ***eg*** values were observed for the **csr** and **scr** strategies. In contrast for ***el***, the highest values were observed for the **fcsr** and **fscr** strategies. These results suggest that filtering improved the local (***el)*** but not the global graph measures ***(eg)*** when the strategy included tCompCor. Overall, our results are in agreement with those of previous studies which suggested that filtering improved the local efficiency more than the global efficiency (Aurich et al., 2015; Borchardt et al., 2016; Braun et al., 2012; Liang et al., 2012). Previous studies have reported that the frequency of functional fluctuations of the spontaneous BOLD activity was in the range of 0.01–0.1 Hz (Biswal et al., 1995; Damoiseaux et al., 2006). This motivated our choice of frequency band. Previous rs-fMRI studies assessing the effect of filtering used a large range of frequency bands. Aurich et al. (2015) using the same frequency band (0.01-0.1 Hz) compared the graph theory measures for seven strategies and reported that strategies that included filtering provided higher local measures (Aurich et al., 2015). The application of the broad frequency band (0.008-0.15 Hz) also increased the reliability of the local measures (Braun et al., 2012). However, the broad frequency bands may pass frequencies corresponding to the physiological noise (Guijt et al., 2007). On the other hand, a broader frequency band may comprise more signals from the brain neural networks with different frequency bands (Buzsáki and Draguhn, 2004) than a narrower frequency band (0.027–0.073 Hz) which may eliminate signals of interest (Borchardt et al., 2016; Liang et al., 2012) Two studies suggested that the reliability of local measures was higher in the slow-4 band (0.027–0.073 Hz) than in the slow-5 band (0.01–0.027 Hz) (Borchardt et al., 2016; Liang et al., 2012). Specific investigation of the optimal frequency band on graph theory measures needs to be further investigated.

In review

Effect of smoothing on local and global efficiency

Smoothing also increased ***el***. The highest values of ***el*** were observed in strategies (**sfr**, **sr**, **fcsr** and **fscr**). The smoothing was a Gaussian spatial filter, which is a standard preprocessing step used in most studies. Previous studies have shown that smoothing increased the reproducibility of the local efficiency but had no effect on global efficiency (Telesford et al., 2010). Smoothing also increased the functional connectivity estimated using three indices, i.e. correlation coefficients, amplitude of low-frequency fluctuations (ALFFs) and fractional ALFF (fALFF), when using seed-based analysis (Wu et al., 2011). These two studies agree because an increase in the functional connectivity indicated an increase in the correlation coefficients, which probably resulted in increased clustering and local efficiency (***el***). Our findings in the strategies including smoothing (**sfr**, **sr**, **fcsr** and **fscr**) are in line with these results. Lastly, smoothing also increased global efficiency (***eg***) when associated with tCompCor as shown by the (**scr** and **csr**) strategies.

In review

Effect of tCompCor on local and global efficiency

tCompCor estimates the noise in the BOLD signal time-course using tSTD of the voxels with the highest tSTD values (Behzadi et al., 2007). In our study, we found that strategies (**cr**, **scr** and **csr**), in which tComCor was applied with or without smoothing, increased ***eg***. In contrast, the lowest ***el*** values were observed when tCompCor was applied without smoothing or filtering (strategy **cr**). The ***el*** value increased only when tCompCor was applied with filtering or smoothing or both of them. To our knowledge, no study has evaluated the effect of tCompCor on graph theory measures. However, the impact of global signal regression has been extensively studied (Braun et al., 2012; Guo et al., 2012; Jo et al., 2013; Liang et al., 2012; Murphy et al., 2009). As detailed in the introduction, these studies found that global signal regression did not improve functional connectivity and graph theory measures (Braun et al., 2012; Guo et al., 2012; Jo et al., 2013; Liang et al., 2012; Murphy et al., 2009). In sum, strategies including tCompCor provided better ***eg*** values, whereas higher ***el*** values were obtained

when adding filtering or smoothing. Lastly, tCompCor was easy to apply and did not require external monitoring of physiological fluctuations.

Limitations

Identifying of the best strategy for the preprocessing of rs-fMRI data is difficult. This choice depends on the number of subjects, the number of regions constructing the networks and the final objective of the study. In our project we evaluated 12 strategies including smoothing, tCompCor and filtering with a different order of application and proposed an optimal order of processing steps. Our result may not apply to other data analysis method. Further study is thus needed to extend these results to other datasets with different acquisition parameters and data analysis methods. Controlling the quality of rs-fMRI is a crucial step but remains insufficiently studied. In addition, a similar impact may be expected in pathological subjects.

In review

Conclusion

Tests that we conducted in healthy subjects showed that the choice and ordering of the preprocessing steps impacted the graph theory measures. Overall, our results confirmed that graph theory measures of functional connectivity depend on the ordering of the processing steps. They also suggested that global efficiency was improved when smoothing and tCompCor were applied as the final steps of the preprocessing pipeline and that local efficiency was improved by additional filtering.

References

Achard, S., Bullmore, E., 2007. Efficiency and Cost of Economical Brain Functional Networks. PLOS Comput. Biol. 3, e17. doi:10.1371/journal.pcbi.0030017

Alexander, G.E., DeLong, M.R., Strick, P.L., 1986. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu. Rev. Neurosci. 9, 357–381. doi:10.1146/annurev.ne.09.030186.002041

Aurich, N.K., Alves Filho, J.O., Marques da Silva, A.M., Franco, A.R., 2015. Evaluating the reliability of different preprocessing steps to estimate graph theoretical measures in resting state fMRI data. Brain Imaging Methods 9, 48. doi:10.3389/fnins.2015.00048

Bartels, A., Zeki, S., 2005. The chronoarchitecture of the cerebral cortex. Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci. 360, 733–750. doi:10.1098/rstb.2005.1627

Bassett, D.S., Bullmore, E., 2006. Small-World Brain Networks. The Neuroscientist 12, 512–523. doi:10.1177/1073858406293182

Bassett, D.S., Bullmore, E.T., Meyer-Lindenberg, A., Apud, J.A., Weinberger, D.R., Coppola, R., 2009. Cognitive fitness of cost-efficient brain functional networks. Proc. Natl. Acad. Sci. 106, 11747–11752. doi:10.1073/pnas.0903641106

Bassett, D.S., Bullmore, E., Verchinski, B.A., Mattay, V.S., Weinberger, D.R., Meyer-Lindenberg, A., 2008. Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. 28, 9239–9248. doi:10.1523/JNEUROSCI.1929-08.2008

Behzadi, Y., Restom, K., Liau, J., Liu, T.T., 2007. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. NeuroImage 37, 90–101. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.04.042

Bennett, C.M., Miller, M.B., 2010. How reliable are the results from functional magnetic resonance imaging? Ann. N. Y. Acad. Sci. 1191, 133–155. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05446.x

Bettus, G., Guedj, E., Joyeux, F., Confort-Gouny, S., Soulier, E., Laguitton, V., Cozzone, P.J., Chauvel, P., Ranjeva, J.-P., Bartolomei, F., Guye, M., 2009. Decreased basal fMRI functional connectivity in epileptogenic networks and contralateral compensatory mechanisms. Hum. Brain Mapp. 30, 1580–1591. doi:10.1002/hbm.20625

Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S., 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. Magn. Reson. Med. 34, 537–541.

Borchardt, V., Lord, A.R., Li, M., van der Meer, J., Heinze, H.-J., Bogerts, B., Breakspear, M., Walter, M., 2016. Preprocessing strategy influences graph-based exploration of altered functional networks in major depression. Hum. Brain Mapp. 37, 1422–1442. doi:10.1002/hbm.23111

Braun, U., Plichta, M.M., Esslinger, C., Sauer, C., Haddad, L., Grimm, O., Mier, D., Mohnke, S., Heinz, A., Erk, S., Walter, H., Seiferth, N., Kirsch, P., Meyer-Lindenberg, A., 2012. Test-retest reliability of resting-state connectivity network characteristics using fMRI and graph theoretical measures. NeuroImage 59, 1404–1412. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.08.044

Bullmore, E., Sporns, O., 2012. The economy of brain network organization. Nat. Rev. Neurosci. 13, 336–349. doi:10.1038/nrn3214

Bullmore, E., Sporns, O., 2009. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. Nat. Rev. Neurosci. 10, 186–198. doi:10.1038/nrn2575

Buzsáki, G., Draguhn, A., 2004. Neuronal oscillations in cortical networks. Science 304, 1926–1929. doi:10.1126/science.1099745

Chang, C., Glover, G.H., 2009. Effects of model-based physiological noise correction on default mode network anti-correlations and correlations. NeuroImage 47, 1448–1459. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.012

Damoiseaux, J.S., Rombouts, S.A.R.B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., Beckmann, C.F., 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 103, 13848–13853. doi:10.1073/pnas.0601417103

Fischl, B., Sereno, M.I., Dale, A.M., 1999. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. NeuroImage 9, 195–207. doi:10.1006/nimg.1998.0396

Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D.H., Busa, E., Seidman, L.J., Goldstein, J., Kennedy, D., Caviness, V., Makris, N., Rosen, B., Dale, A.M., 2004. Automatically parcellating the human cerebral cortex. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 14, 11–22.

Garreffa, G., Carnì, M., Gualniera, G., Ricci, G.B., Bozzao, L., De Carli, D., Morasso, P., Pantano, P., Colonnese, C., Roma, V., Maraviglia, B., 2003. Real-time MR artifacts filtering during continuous EEG/fMRI acquisition. Magn. Reson. Imaging 21, 1175–1189. doi:10.1016/j.mri.2003.08.019

Guijt, A.M., Sluiter, J.K., Frings-Dresen, M.H.W., 2007. Test-retest reliability of heart rate variability and respiration rate at rest and during light physical activity in normal subjects. Arch. Med. Res. 38, 113–120. doi:10.1016/j.arcmed.2006.07.009

Guo, C.C., Kurth, F., Zhou, J., Mayer, E.A., Eickhoff, S.B., Kramer, J.H., Seeley, W.W., 2012. One-year test–retest reliability of intrinsic connectivity network fMRI in older adults. NeuroImage 61, 1471–1483. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.03.027

Humphries, M.D., Gurney, K., 2008. Network "Small-World-Ness": A Quantitative Method for Determining Canonical Network Equivalence. PLoS ONE 3, e0002051. doi:10.1371/journal.pone.0002051

Jo, H.J., Gotts, S.J., Reynolds, R.C., Bandettini, P.A., Martin, A., Cox, R.W., Saad, Z.S., 2013. Effective Preprocessing Procedures Virtually Eliminate Distance-Dependent Motion Artifacts in Resting State FMRI. J. Appl. Math. 2013. doi:10.1155/2013/935154

Latora, V., Marchiori, M., 2003. Economic small-world behavior in weighted networks. Eur. Phys. J. B 32, 249–263. doi:10.1140/epjb/e2003-00095-5

Latora, V., Marchiori, M., 2001. Efficient Behavior of Small-World Networks. Phys. Rev. Lett. 87, 198701. doi:10.1103/PhysRevLett.87.198701

Liang, X., Wang, J., Yan, C., Shu, N., Xu, K., Gong, G., He, Y., 2012. Effects of different correlation metrics and preprocessing factors on small-world brain functional networks: a resting-state functional MRI study. PloS One 7, e32766. doi:10.1371/journal.pone.0032766

Messé, A., Caplain, S., Pélégrini-Issac, M., Blancho, S., Lévy, R., Aghakhani, N., Montreuil, M., Benali, H., Lehéricy, S., 2013. Specific and Evolving Resting-State Network Alterations in Post-Concussion Syndrome Following Mild Traumatic Brain Injury. PLoS ONE 8, e65470. doi:10.1371/journal.pone.0065470

Murphy, K., Birn, R.M., Handwerker, D.A., Jones, T.B., Bandettini, P.A., 2009. The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? NeuroImage 44, 893–905. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.09.036

Power, J.D., Mitra, A., Laumann, T.O., Snyder, A.Z., Schlaggar, B.L., Petersen, S.E., 2014. Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. NeuroImage 84, 320–341. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.08.048

Rubinov, M., Sporns, O., 2010. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. NeuroImage 52, 1059–1069. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.003

Satterthwaite, T.D., Elliott, M.A., Gerraty, R.T., Ruparel, K., Loughead, J., Calkins, M.E., Eickhoff, S.B., Hakonarson, H., Gur, R.C., Gur, R.E., Wolf, D.H., 2013. An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. NeuroImage 64, 240–256. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.08.052

Telesford, Q.K., Burdette, J.H., Laurienti, P.J., 2013. An exploration of graph metric reproducibility in complex brain networks. Front. Neurosci. 7. doi:10.3389/fnins.2013.00067

Telesford, Q.K., Morgan, A.R., Hayasaka, S., Simpson, S.L., Barret, W., Kraft, R.A., Mozolic, J.L., Laurienti, P.J., 2010. Reproducibility of Graph Metrics in fMRI Networks. Front. Neuroinformatics 4. doi:10.3389/fninf.2010.00117

Van Dijk, K.R.A., Sabuncu, M.R., Buckner, R.L., 2012a. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. NeuroImage 59, 431–438. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.07.044

Van Dijk, K.R.A., Sabuncu, M.R., Buckner, R.L., 2012b. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. NeuroImage 59, 431–438. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.07.044

Vincent, J.L., Snyder, A.Z., Fox, M.D., Shannon, B.J., Andrews, J.R., Raichle, M.E., Buckner, R.L., 2006. Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network. J. Neurophysiol. 96, 3517–3531. doi:10.1152/jn.00048.2006

Wang, J., Zuo, X., He, Y., 2010. Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. Front. Syst. Neurosci. 4, 16. doi:10.3389/fnsys.2010.00016

In review

Watts, D.J., Strogatz, S.H., 1998. Collective dynamics of "small-world" networks. Nature 393, 440–442. doi:10.1038/30918

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. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.005

Wu, C.W., Chen, C.-L., Liu, P.-Y., Chao, Y.-P., Biswal, B.B., Lin, C.-P., 2011. Empirical evaluations of slice-timing, smoothing, and normalization effects in seed-based, resting-state functional magnetic resonance imaging analyses. Brain Connect. 1, 401–410. doi:10.1089/brain.2011.0018

Yan, C.-G., Cheung, B., Kelly, C., Colcombe, S., Craddock, R.C., Di Martino, A., Li, Q., Zuo, X.-N., Castellanos, F.X., Milham, M.P., 2013a. A comprehensive assessment of regional variation in the impact of head micromovements on functional connectomics. NeuroImage 76, 183–201. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.03.004

Yan, C.-G., Craddock, R.C., He, Y., Milham, M.P., 2013b. Addressing head motion dependencies for small-world topologies in functional connectomics. Front. Hum. Neurosci. 7, 910. doi:10.3389/fnhum.2013.00910

Zuo, X.-N., Xing, X.-X., 2014. Test-retest reliabilities of resting-state FMRI measurements in human brain functional connectomics: a systems neuroscience perspective. Neurosci. Biobehav. Rev. 45, 100–118. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.05.009

In review

Figure legends

Figure 1: Presentation of the different steps used for network creation and definition of the different strategies. A) Presentation of all strategies (we defined the order of application of each step). B) Freesurfer parcellation (only the cortical regions are shown). C) Time course calculation and example of a correlation matrix. D) Simulation of the thresholding of the correlation matrix over a range of density (d1,..dn). E) Representative diagram of the used graph theory measures.

~~**Figure 2**: Matrix of the p-values of each pair t-test Bonferroni corrected.~~

~~**Figure 3**: Barplot of global and local efficiency for each strategy.~~

In review

Table 1: Mean values of global and local efficiency for each strategy

Strategy	***el***	***eg***	**Post-hoc t-test for *el* # if p<10^{-3}** **Post-hoc t-test for *eg* * if p<10^{-3}**										
			a	r	sr	cr	scr	csr	fr	sfr	fcr	fscr	fcsr
brut	0.592 ± 0.072	0.327 ± 0.068		*#	*#	*	*#	*#	*	*#	*#	*#	*#
a	0.587 ± 0.071	0.338 ± 0.079	-	*#	*#	*	*#	*#	*	*#	*#	*#	*#
r	0.645 ± 0.045	0.389 ± 0.051	-	-	=	*#	*	*			*	*#	*#
sr	0.660 ± 0.052	0.400 ± 0.052	-	-	-	*#	*	*	#		*	*#	*#
cr	0.582 ± 0.040	0.496 ± 0.020	-	-	-	-	*#	*#	*#	*#	#	*#	*#
scr	0.634 ± 0.027	**0.507 ± 0.014**	-	-	-	-	-	#	*	*	*	*#	*#
csr	0.644 ± 0.028	**0.503 ± 0.020**	-	-	-	-	-	-	*	*	*	*#	*#
fr	0.622 ± 0.048	0.397 ± 0.061	-	-	-	-	-	-	-	#	*	*#	*#
sfr	0.651 ± 0.051	0.407 ± 0.053	-	-	-	-	-	-	-	-	*	*#	*#
fcr	0.641 ± 0.029	0.485 ± 0.027	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*#	*#
fscr	**0.691 ± 0.021**	0.466 ± 0.023	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	#
fcsr	0.681 ± 0.022	0.481 ± 0.019	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Repeated measure ANOVA													
p-value	$p<10^{-5}$	$p<10^{-5}$											
F	40.2	128.4											

Values in BOLD indicates best strategies that provided significantly results than any other ones.

In review

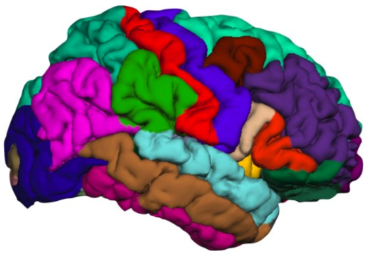
A) **Strategies**

Figure 1.TIF

Strategy	Slice-timing	Realigement	Smoothing	Filtering	tCompCor
brut	-	-	-	-	-
a	1	-	-	-	-
r	-	1	-	-	-
sr	-	1	2	-	-
cr	-	1	-	-	2
csr	-	1	2	-	3
scr	-	1	3	-	2
fr	-	1	-	2	-
sfr	-	1	3	2	-
fcr	-	1	-	3	2
fcsr	-	1	2	4	3
fscr	-	1	3	4	2

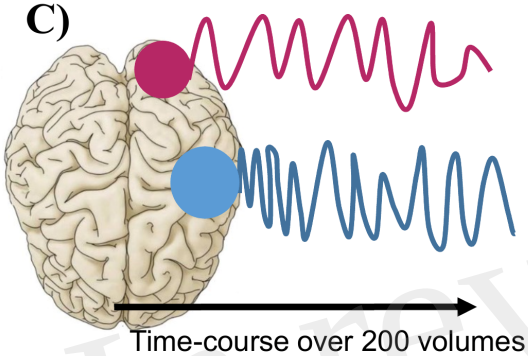
Preprocessing

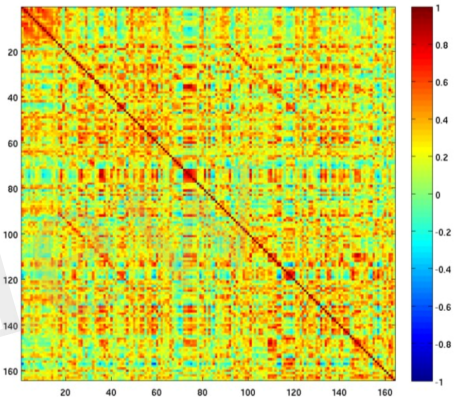
B)



Freesurfer parcellation

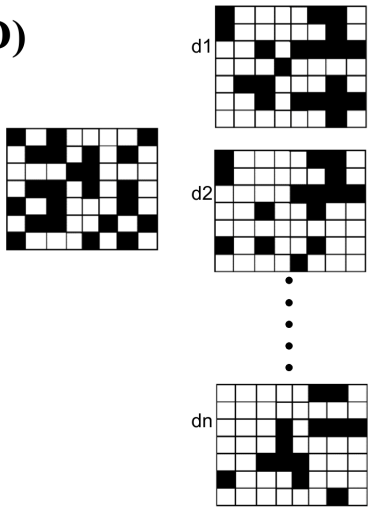
C)





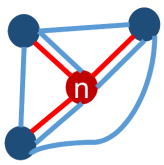
Correlation matrix

D)

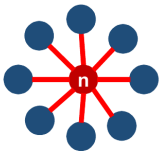


Thresholding

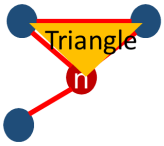
E)



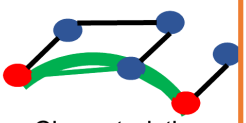
Density (cost)



Degree



Clustering
(Local efficiency)



Characteristic
path length
(Global efficiency)

Network construction

In revi

6

Étude des variations longitudinales de la connectivité fonctionnelle des circuits ganglions de la base – cortex chez des sujets présymtomatiques et des patients atteints de maladie de Huntington

Contents

6.1 Présentation générale du travail 84
6.2 Objectifs 84
6.3 Matériels et méthodes 85
6.3.1 Sujets 85
6.3.2 Acquisition des données IRM et IRMf au repos 85
6.3.3 Prétraitement des données de l'IRM anatomique et fonctionnelle 85
6.3.4 Traitement et analyse d'images 86
6.3.5 Analyse statistique 87
6.3.6 Résultats 87
6.4 Conclusion 87
6.5 Article 88

6.1 Présentation générale du travail

Comme nous l'avons détaillé dans l'introduction, l'imagerie structurelle a montré de nombreuses anomalies cérébrales dans la maladie de Huntington, touchant notamment les ganglions de la base mais également le cortex [186, 162, 50]. Ces anomalies structurelles sont corrélées aux signes cliniques présentés par les patients. L'atrophie des ganglions de la base et en particulier du noyau caudé est un bon marqueur d'évolutivité de la maladie dès les stades présymptomatiques [187]. Les patients présentent également une atteinte de la connectivité fonctionnelle cortico – sous corticale bien que cette dernière ait été moins étudiée. L'intérêt de la connectivité fonctionnelle comme marqueurs d'évolutivité chez les patients atteints de maladie de Huntington et des sujets présymptomatiques porteurs de mutation a été moins étudiée et reste à préciser.

6.2 Objectifs

Dans notre projet, notre objectif était de déterminer si l'IRMf au repos à l'aide de la théorie des graphes fournissait des biomarqueurs robustes permettant de suivre l'évolution de la maladie dès le stade présymptomatiques. Pour cela, nous avons réalisé une étude longitudinale sur une période de 2 ans chez les sujets présymptomatique et les patients symptomatiques comparés à des volontaire sains appariés.

Dans cet article, nous avons évalué les changements dans l'organisation fonctionnelle dans les réseaux de cortex et ganglions de la base sensoriomotrice, associative et limbique chez les patients les sujets présymptomatique et les patients symptomatiques , tout en les comparant aux témoins et en utilisant l'IRMf au repos et la théorie des graphes sur une période de deux ans.

Nous avons aussi comparé les changements fonctionnels avec les changements structurels dans les ganglions de base de ces sujets en calculant les corrélations de Pearson entre les volumes et les métriques de la théorie des graphes des ganglions de la base. Nous allons également déterminé si des nœuds ou des circuits fonctionnels spécifiques contribuaient à la sévérité et à la variabilité du résultat clinique.

Notre étude a été publiée dans la revue Human Brain Mapping, en Juillet 2016. L'étude a été également présentée dans une conférence EHDN à Den Haag en Septembre, 2016.

6.3 Matériels et méthodes

6.3.1 Sujets

Les sujets ont été inclus dans le cadre de l'étude TRACK-HD. L'étude TRACK-HD était une étude longitudinale multicentrique pilotée par le Pr Sara Tabrizi (UCL, Londres). Les sites participants étaient Londres (Sara Tabrizi, UCL, GB), Paris (Alexandra Dürr, ICM), Vancouver (Blair Leavitt, University of British Columbia, Canada) et Leiden (Raymund Roos Leiden University, The Netherlands). L'objectif général de l'étude Track-HD était de déterminer la combinaison de mesures la plus sensible pour détecter les variations naturelles de la maladie chez les sujets présymptomatiques et symptomatiques et de valider ces mesures pour une utilisation future dans des essais thérapeutiques. Les sujets ont été suivis pendant deux ans de façon prospective entre 2008 et 2010. A l'inclusion, 30 sujets par groupe ont été inclus à Paris. Après le suivi de 2 ans, 18 patients symptomatiques (HD) adultes, 24 porteurs de mutations asymptomatiques (PréHD) et 18 volontaires sains (VS) ont finalement été inclus.

6.3.2 Acquisition des données IRM et IRMf au repos

L'acquisition des données IRM a été réalisée en utilisant un imageur 3 Testla Siemens Trio TIM MRI avec 12 canaux. L'acquisition a été effectuée au CENIR, ICM, Paris, France. Le protocole comprenait l'imagerie anatomique de haute résolution tridimensionnelle pondérée en 3D T1 MPRAGE magnetization - prepared rapid acquisition gradient echo acquisition (champ de vue = 256 x 256 mm2 ; temps de répétition (TR) = 2,200 ms, temps d'écho time (TE) = 2.9 ms, angle de bascule = 10˚, taille du voxel = 1 x 1 x 1 mm3) et d'une imagerie fonctionnelle IRMf au repos en utilisant l'echo-planar de résolution de 3 mm isotrope (champ de vue = 64 x 64 x 45 mm3 ; TR = 2,400 ms, TE = 30 ms ; angle de bascule = 90˚, 200 volumes ; taille du voxel = 3 x 3 x 3 mm3, coupes jointives).

Durant les acquisitions, les sujets ont reçu l'ordre de se détendre, de s'abstenir de penser et de garder les yeux fermés et de ne pas s'endormir. Chaque sujet a subi un examen IRM à chacune des trois visites séparées par un an (la première année : 2008, deuxième année : 2009 et troisième année : 2010).

6.3.3 Prétraitement des données de l'IRM anatomique et fonctionnelle

Les mouvements de la tête ont été comparés entre les groupes pour contrôler un éventuel effet mouvement. Pour cela, nous avons calculé le 'framewise

displacement (FD)' de Power et al 2014 [150]. Nous avons exclus 7 sujets qui ont trop bougé selon les critères de Power et al. 2014 (FD>0.5 mm). Nous n'avons trouvé aucune différence significative entre les trois groupes pour la FD des sujets restant en utilisant le test de Kruskal Wallis.

Les données fonctionnelles ont été prétraitées en appliquant plusieurs étapes. Les analyses ont été réalisées dans l'espace anatomique de chaque sujet. Premièrement, nous avons appliqué correction de mouvement de la tête en utilisant recalage rigide entre les volumes de la série fonctionnelle avec le volume moyen de toute la série. Deuxièmement, nous avons appliqué un réalignement entre les volumes fonctionnels et le volume anatomique T1 en utilisant Freesurfer (http ://www.freesurfer.net/) et SPM (http ://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/). Troisièmement, nous avons appliqué la méthode temporelle tCompCor [23] afin d'éliminer le bruit physiologique. En fin, nous avons appliqué le lissage spatial gaussien de 5 mm avec SPM.

6.3.4 Traitement et analyse d'images

Nous avons défini 182 régions d'intérêt (ROIs) pour construire les trois circuits associatif, limbique et moteur. Les ROIs ont été sélectionnés à partir de la parcellisation de Freesurfer. A partir de ces régions, nous avons défini des circuits corticaux – sous-corticaux sensorimoteur, associatif et limbique contenant les régions corticales et sous corticales correspondante des ganglions de la base (noyau caudé, putamen et pallidum) et du thalamus. La parcellisation des ROIs sous corticales en territoire sensorimoteur, associatif et limbique a été réalisée par l'atlas YeB [14] (voir l'annexe). Une stratégie de déformation dédiée a été mise en place et validée pour permettre à l'atlas d'être adapté avec précision à tout cerveau imagé en IRM.

Pour chaque sujet, nous avons réalisé la parcellisation de Freesurfer sur l'image anatomique T1. Par ailleurs, nous avons appliqué le recalage longitudinal de Freesurfer entre les trois images de T1 des trois années (visites), afin de réduire la variabilité morphologique entre les visites pour le même sujet.

Le réseau fonctionnel a été construit à partir de cet ensemble de ROIs, qui ont été représentées par des nœuds interconnectés par des liens. Nous avons calculé les séries temporelles moyennes dans tous les voxels au sein de chaque ROI dans l'espace individuel pour chaque sujet. Nous avons également calculé des matrices de corrélation individuelles entre toutes les paires de ROI dans chaque circuit fonctionnel et pour chaque sujet. Ensuite, nous avons calculé les mesures sur les graphes afin de pouvoir comparer les topologies des réseaux cérébraux entre les trois groupes (VS, préHD et HD).

6.3.5 Analyse statistique

Il s'agit d'une étude longitudinale avec trois groupes de populations. Nous avons appliqué le modèle mixte d'ANOVA, qui permet de déterminer les effets entre les groupes et entre les visites et l'interaction entre les deux. Nous avons comparé les mesures sur les graphes dans tout le cerveau et aussi pour chaque circuit (associatif, limbique et moteur).

Nous avons réalisé les corrélations entre les scores cliniques et les mesures sur les graphes en utilisant la corrélation.

6.3.6 Résultats

En utilisant des mesures sur les graphes, nous avons mis en évidence des changements topologiques de connectivité fonctionnelle entre les 182 régions dans les réseaux cortico-sous corticaux. Nous avons trouvé des différences significatives pour les **mesures globales** sur les graphes chez les patients, mais pas chez les sujets présymptomatiques.

La longueur moyenne du chemin le plus court ***(L)*** était diminuée chez les patients, ce qui indiquait la tendance vers une topologie de réseau aléatoire.

Les patients atteints de maladie de Huntington présentaient également une augmentation du degré ***k***, une réduction de la centralité ***bc*** et une réduction du coefficient du clustering ***C***. Les changements prédominaient dans le réseau sensorimoteur pour ***bc*** et ***C***.

Des changements de la mesure ***k*** étaient observés dans tous les circuits. Les hubs étaient réduits chez les sujets présymptomatiques et disparaissaient chez les patients dans les réseaux sensorimoteurs et associatifs. Les changements dans les mesures de la théorie des graphes ***(L, k, C et bc)*** étaient corrélés avec quatre mesures cliniques et cognitives (symbol digit modalities test, Stroop, Burden et UHDRS).

Nous n'avons pas mis en évidence de changement significatif dans les mesures sur les graphes entre les sessions.

6.4 Conclusion

Nous avons déduit des changements topologiques dans la connectivité fonctionnelle entre les 182 régions dans les réseaux cortico-sous corticaux en utilisant des mesures sur les graphes. Les sujets présymptomatiques se caractérisaient par une perte progressive des régions Hubs (voir figure 4 de l'article) et peu de variations des mesures de connectivité. Les patients présentaient des anomalies plus marquées incluant des anomalies qui indiquaient une ten-

dance vers une topologie de réseau aléatoire. Les anomalies prédominaient des les circuits sensorimoteurs et associatifs.

En revanche, il n'existait pas de changements significatifs longitudinaux des mesures sur les graphes, ce qui suggéraient que ces mesures ne sont pas de bons biomarqueurs pour quantifier la progression de la maladie de Huntington.

6.5 Article

◆ Human Brain Mapping 00:00–00 (2016) ◆

Longitudinal Changes in Functional Connectivity of Cortico-Basal Ganglia Networks in Manifests and Premanifest Huntington's Disease

Fatma Gargouri,[1,2,3] Arnaud Messé,[4,5] Vincent Perlbarg,[1,5,6] Romain Valabregue,[1,2] Peter McColgan,[7] Lydia Yahia-Cherif,[1,2] Sara Fernandez-Vidal,[1,2] Ahmed Ben Hamida,[3] Habib Benali,[5] Sarah Tabrizi,[7] Alexandra Durr,[2,8] and Stéphane Lehéricy[1,2,9,10]*

[1]*Institut Du Cerveau Et De La Moelle Épinière – ICM, Centre De NeuroImagerie De Recherche – CENIR, Paris, France*
[2]*Institut Du Cerveau Et De La Moelle Épinière – ICM, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Inserm U1127, CNRS UMR 7225, Paris, France*
[3]*Advanced Technologies for Medicine and Signals – ATMS, Ecole Nationale D'Ingénieurs De Sfax – ENIS, Sfax Université, Tunisia*
[4]*Department of Computational Neuroscience, University Medical Center Eppendorf, Hamburg University, Germany*
[5]*Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, CNRS UMR 7371, Inserm UMR_S 1146, Laboratoire D'Imagerie Biomédicale, Paris, F-75013, France*
[6]*Bioinformatics and Biostatistics platform - ICONICS, Institut Du Cerveau Et De La Moelle Épinière – ICM, Paris, France*
[7]*Department of Neurodegenerative Disease, UCL Institute of Neurology, London, WC1N 3BG, UK*
[8]*Department of Genetics, APHP, University Hospital Pitié-Salpêtrière, Paris, France*
[9]*ICM Team Control of Normal and Abnormal Movement*
[10]*Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service De Neuroradiologie, Paris, France*

Abstract: Huntington's disease (HD) is a genetic neurological disorder resulting in cognitive and motor impairments. We evaluated the longitudinal changes of functional connectivity in sensorimotor, associative and limbic cortico-basal ganglia networks. We acquired structural MRI and resting-state fMRI in three visits one year apart, in 18 adult HD patients, 24 asymptomatic mutation carriers (preHD) and 18 gender- and age-matched healthy volunteers from the TRACK-HD study. We inferred topological

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Correction added on 13 August 2016, after first online publication.

*Correspondence to: Stéphane Lehéricy, Centre de NeuroImagerie de Recherche (CENIR), Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47 – 91 boulevard de l'Hôpital, Paris, F-75013, France. E-mail: stephane.lehericy@upmc.fr or gargouri.fatma@gmail.com

Conflict of interest: none.

Contract grant sponsor: CHDI/High Q Foundation Inc. and Agence Nationale de la Recherche, 'Investissements d'avenir'; Contract grant number: ANR-10-IAIHU-06; Contract grant sponsor: 'Infrastructure d'avenir en Biologie Santé'; Contract grant number: ANR-11-INBS-0006; Contract grant sponsor: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); Contract grant number: SFB 936/Z3 (to A.M.).

Received for publication 9 June 2016; Accepted 21 June 2016.

DOI: 10.1002/hbm.23299

Published online 00 Month 2016 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

© 2016 Wiley Periodicals, Inc.

changes in functional connectivity between 182 regions within cortico-basal ganglia networks using graph theory measures. We found significant differences for global graph theory measures in HD but not in preHD. The average shortest path length (L) decreased, which indicated a change toward the random network topology. HD patients also demonstrated increases in degree k, reduced betweeness centrality bc and reduced clustering C. Changes predominated in the sensorimotor network for bc and C and were observed in all circuits for k. Hubs were reduced in preHD and no longer detectable in HD in the sensorimotor and associative networks. Changes in graph theory metrics (L, k, C and bc) correlated with four clinical and cognitive measures (symbol digit modalities test, Stroop, Burden and UHDRS). There were no changes in graph theory metrics across sessions, which suggests that these measures are not reliable biomarkers of longitudinal changes in HD. preHD is characterized by progressive decreasing hub organization, and these changes aggravate in HD patients with changes in local metrics. HD is characterized by progressive changes in global network interconnectivity, whose network topology becomes more random over time. *Hum Brain Mapp 00:000–000, 2016.* © 2016 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: cortico-basal ganglia networks; graph theory; Huntington's disease; resting-state functional MRI

INTRODUCTION

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant genetic neurological disorder caused by a cytosine-adenine–guanine (**CAG)** trinucleotide expansion on chromosome 4 in the first exon of the huntingtin gene. Clinically, HD is characterized by motor, cognitive and behavioral disturbances. Neuronal loss in HD predominates in the basal ganglia (striatum and globus pallidus) [Vonsattel, 2008] but also affects the cortex and occurs several years prior to the onset of motor symptoms [Tabrizi et al., 2009]. Individuals who satisfy the genetic criteria for HD but do not yet show unequivocal motor signs are in the prodromal phase of the disease (preHD).

In preHD subjects, neuroimaging has revealed reduced brain volume or thickness and abnormal shapes that begin in the basal ganglia and extend to the cortex [Tabrizi et al., 2009]. Structural MRI can detect changes in volume [Majid et al., 2011] or shape of the brain [Dumas et al., 2012; Tabrizi et al., 2009] over 1 year in preHD subjects. Higher atrophy rates are observed in the basal ganglia than in the cortex [Ross and Tabrizi, 2011]. Clinical changes have been related to structural changes. The heterogeneity of HD symptoms is suggested to result from the dysfunction of distinct cortico-basal ganglia circuits [Delmaire et al., 2013], which is likely due to neuronal loss in the cortex and basal ganglia and abnormal connections within cortico-basal ganglia networks. Structural neuroimaging studies have shown that functionally segregated sensorimotor, associative and limbic cortico-basal ganglia networks may specifically contribute to clinical expressions of HD comprising motor, cognitive or psychiatric comorbidities, respectively [Delmaire et al., 2013; Rosas et al., 2005; Teichmann et al., 2005].

It is less clear how the degenerative process influences the pattern of functional connections among anatomical regions and leads to symptom expression. Resting-state functional MRI (rs-fMRI) connectivity measures the synchronization in slow blood oxygen level dependent (BOLD) signal fluctuations between different brain regions at rest and is a potential tool to study abnormal brain function and its relation with changes in brain structure and symptom expression [Damoiseaux and Greicius, 2009; Fornito et al., 2015]. The intrinsic activity at rest may reflect some aspects of the functional capacity of neural systems and can consequently be considered appropriate for studying brain function [Greicius et al., 2009]. The characterization of spontaneous brain functional networks and analysis of rs-fMRI data can be performed using numerous different methods that employ region-based or whole-brain approaches such as independent component analysis or graph theory, which is a more recent development [Bullmore and Sporns, 2009]. Graph theory suggests that brain networks are organized according to small-world architecture defined by high clustering of functionally related areas with short average path lengths [Bullmore and Sporns, 2012]. This organization is suggested to satisfy the competitive demands of brain networks in local and global information processing [Kaiser and Hilgetag, 2006].

Abbreviations

BA	Brodmann area
BOLD	blood oxygen level dependent
CAG	cytosine–adenine–guanine
HD	Huntington's disease
preHD	premanifest HD
ROI	region of interest
rs-fMRI	resting-state functional MRI
SD	standard deviation
SDMT	symbol digit modalities test;
UHDRS	Huntington's disease rating scale

In HD, most functional imaging studies have reported reduced functional connectivity at rest within motor areas as well as associative areas of the frontal and parietal lobes [Dumas et al., 2013; Poudel et al., 2014], the basal ganglia [Werner et al., 2014] and the default mode network [Dumas et al., 2013]. In preHD, reduced connectivity has been reported in the same networks [Dumas et al., 2013; Koenig et al., 2014; Poudel et al., 2014; Unschuld et al., 2012], as well as in the visual system [Poudel et al., 2014]. Using graph theory, a recent study suggested that network properties approximated the random topology in preHD [Harrington et al., 2015]. This study also revealed weakened fronto-striatal connections with strengthened fronto-posterior connections that evolved as burden increased [Harrington et al., 2015]. Two longitudinal studies investigated preHD and assessed the potential utility of rs-fMRI as a biomarker of disease progression [Odish et al., 2015; Seibert et al., 2012]. These two studies did not find significant changes in connectivity over a one-year [Seibert et al., 2012] or a three-year period [Odish et al., 2015].

In this study, we evaluated the changes in functional organization within the sensorimotor, associative and limbic cortico-basal ganglia networks in preHD and HD patients compared with controls using rs-fMRI and graph theory over a 2-year period. We compared functional changes with changes in brain structures in the basal ganglia of these subjects by calculating Pearson's correlations between volumes and graph theory metrics of the basal ganglia. We also investigated whether specific functional nodes or circuits contributed to the severity and variability of the clinical outcome.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

A total of 30 adult manifest HD patients (HD), 32 premanifest gene carriers (preHD) and 30 healthy volunteers (HV) were included at the Paris site (Institut du Cerveau et la Moelle epinière, France) in the frame of the longitudinal TRACK-HD study from 2008 to 2010. Of these participants, 10 HD, 7 preHD patients and 8 HV were excluded from the study because as they did not complete all three visits. Another 2 HD, 1 preHD and 4 HV patients were excluded from the study because of poor MRI quality due to excessive head motion during scanning (as defined below). A total of 18 HD, 24 preHD and 18 HV patients who had completed all three visits with good-quality MRI data were included in the fMRI analysis. The HD patients, preHD patients and HV were matched for age (ANOVA, P-value = 0.49) and gender (P-value = 0.70, χ^2 test) (Table I). The study was approved by the local ethics committee, and all of the participants provided written, informed consent prior to participating in the study.

The clinical assessment, which was performed according to the TRACK-HD standards, included the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS-99) [Unified Huntington's Disease Rating Scale, 1996], a medical and psychiatric history, current medications, HD history, clinical motor scores, portions of the cognitive component (symbol digit modalities test [SDMT)] [Smith, 1982], the Stroop Word test [Stroop, 1935] and functional capacity. The HV had no history of neurological or psychiatric disease, no contraindications for MRI and no HD inclusion criteria. The inclusion criteria for the HD patients included a positive genetic test for the HTT gene with 40 or more CAG repeats. Furthermore, the HD patients had scores higher than five points on the UHDRS and a total functional capacity score greater than or equal to seven points. The inclusion criteria for the preHD subjects consisted of a positive genetic test with $\geq$40 CAG repeats and the absence of motor disturbances with five or fewer points on the UHDRS-TMS. Finally, a burden score ([CAG repeat length-35.5] $\times$ age) exceeding 250 was required [Penney et al., 1997]. Additional exclusion criteria included clinical evidence of unstable medical or psychiatric illness, the use of prescription antipsychotic medications within the past 6 months, the use of phenothiazine-derivative antiemetic medications more than three times per month, alcohol or drug abuse within the past year, history of another neurological condition, or an inability to undergo MRI scanning. Subjects participating in the longitudinal TRACK-HD study underwent MRI scanning at three time points (over two years).

Image Acquisition

The data were acquired using a 3T Siemens Trio TIM MRI scanner with body coil excitation and a 12-channel receive-phased-array head coil (CENIR, ICM, Paris, France).

We acquired anatomical scans using sagittal three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo acquisition (field of view = 256 $\times$ 256 mm^2; repetition time (TR) = 2,200 ms, echo time (TE) = 2.9 ms, flip angle = 10°, voxel size = 1 $\times$ 1 $\times$ 1 mm^3).

We acquired functional MRI data of the whole brain using a gradient echo echo-planar imaging sequence sensitive to the BOLD signal (field of view = 64 $\times$ 64 $\times$ 45 mm^3; TR = 2,400 ms, TE = 30 ms; flip angle = 90°, 200 volumes in one session; voxel size = 3 $\times$ 3 $\times$ 3 mm^3, no gap).

The rs-fMRI data were acquired over the course of 6 min. During the scans, the subjects were instructed to relax, refrain from any structured thoughts and keep their eyes closed and not fall asleep. This isolated the intrinsic variations of the BOLD signal of the nervous system in subjects performing no particular task. Each subject underwent an MRI examination at each of the three visits separated by one year (baseline: 2008, year 1: 2009, year 2: 2010).

TABLE I. Clinical characteristics of participants and cognitive variables UHDRS-99 (Unified Huntington Disease Rating Scale), SDMT (Symbol Digit Modalities test), Stroop Word test

		HV	preHD	HD	*P*-value	Post hoc *t*-test (*P*-value)
Demographics						
Number of subjects	18	24	18			
Males/females		09/09	06/12	16/13	0.7	
Age (years)		44.0 ± 10.1	38.6 ± 9.1	51.3 ± 7.4	0.49	
CAG repeats		—	43.34 ± 2.06	42.28 ± 1.71		
Disease characteristics						
BDI		—	8.6 ± 10.1	13.1 ± 11.1		
TFC		—	13.0 ± 0.0	12.1 ± 1.6		
Burden		—	302.6 ± 40.2	346.9 ± 82.9		
Cognitive and clinical variables					**ANOVA Mixed model F value (*P*-value)**	
UHDRS	S1	1.7 ± 0.2	2.7 ± 0.4	19.5 ± 1.8	**Group effect** 86.36 (0)	HV<HD in S1, S2, S3 ($P < 0.01$)
	S2	1.5 ± 0.3	4.4 ± 0.8	21.7 ± 1.8	**Session effect 8.73 (0.0002)**	HV<preHD in S2, S3 ($P < 0.01$)
	S3	2.2 ± 0.4	6.0 ± 0.9	22.4 ± 1.5	**Interaction 1.67 (0.15)**	preHD<HD in S1, S2, S3 ($P < 0.01$) preHD S1<S3 ($P = 0.01$)
SDMT	S1	53.2 ± 1.2	47.4 ± 1.9	32.1 ± 1.5	**Group effect** 55.08(4 10^{-15})	HV>HD in S1, S2, S3 ($P < 0.01$)
	S2	54.9 ± 1.2	49.1 ± 1.8	29.7 ± 1.6	**Session effect 0.22 (0.79)**	HV>preHD in S1, S2, S3 ($P < 0.01$)
	S3	55.4 ± 1.4	49.5 ± 2.2	28.8 ± 1.6	**Interaction 5.07 (0.0007)**	preHD>HD in S1, S2, S3 ($P < 0.01$)
STROOP	S1	108.2 ± 3.3	101.0 ± 2.7	85.0 ± 3.3	**Group effect** 19.25 (2 10^{-7})	HV>HD in S1, S2, S3 ($P < 0.01$)
	S2	113.0 ± 3.0	108.2 ± 3.1	84.4 ± 3.3	**Session effect 7.95 (0.0005)**	HV>preHD in S1, S2, S3 ($P < 0.01$)
	S3	114.8 ± 2.8	106.1 ± 2.7	81.9 ± 3.6	**Interaction 5.18 (0.006)**	

J_ID: HBM Customer A_ID: HBM23299 Cadmus Art: HBM23299 Ed. Ref. No.: HBM-16-0634 Date: 8-August-16 Stage: Page: 4

ID: jwweb3b2server Time: 16:36 I Path: D:/Wiley/Support/XML_Signal_Tmp_AA/JW-HBM#160186

Functional Image Preprocessing

We first looked for differences in head motion between the three groups. For each session in each subject, we calculated the framewise displacement (FD) from Power et al. [2014], an index which yields a six dimensional time-series that represents instantaneous head motion. We excluded seven subjects with excessive head motion in at least one of the three sessions [FD $>$ 0.5 mm as defined in Power et al. 2014]. We additionally performed subjective visual quality control on all of the scans to ensure correct registration. In the remaining 60 subjects $\times$ three sessions (180 MRI examinations), Kruskal Wallis test showed no statistically significant differences in head motion among groups as shown by the mean estimated FD values: 0.17 ± 0.07 mm in HD, 0.16 ± 0.08 mm in preHD and 0.15 ± 0.07 mm in HV ($P = 0.13$). The functional data were then preprocessed using different steps. We performed our analysis in the native space using the following steps. First, we performed a head-motion correction using rigid registration of functional brain volumes to the mean volumes of functional series. Second, we realigned the structural T1-weighted volume on the functional reference scan using Freesurfer (http://www.freesurfer.net/) and SPM (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) in the native functional space. Third, we reduced the physiological noise by applying the temporal CompCor method [Behzadi et al., 2007] with five principal components. The first step of CompCor is to determine noise regions of interest (ROIs; i.e., voxels with high temporal standard deviation). The first five principal components of the noise ROIs signal were selected. Then, we conducted global regression. The signal from the noise ROIs (white matter and cerebrospinal fluid) was used to model the physiological fluctuations in the gray matter. Fourth, we applied 5-mm spatial Gaussian smoothing in SPM.

Selection of ROI and Construction of Brain Functional Networks

According to an anatomical model [Alexander et al., 1986], we defined 182 ROIs to construct the associative, which includes the visual and auditory cortex, the limbic and the sensorimotor networks. The ROIs were selected from the parcellation obtained using Freesurfer software. Each network included the cortical areas and corresponding basal ganglia regions (caudate nucleus, putamen and globus pallidus), as well as the corresponding functional parts of the thalamus described by Worbe et al. [2012]. For each network, the anatomical labeling of the ROI is listed in the Supporting Information Table I. For each subject, we processed the anatomical T1-weighted images as follows. First, we obtained a cortical reconstruction using the spherical transformation provided by Freesurfer [Fischl et al., 1999, 2004]. The Freesurfer longitudinal registration process was used for the three sessions [Reuter et al., 2012] to take into account the longitudinal nature of study and to reduce the variability in morphology among the sessions for the same subject. We created a template from these three sessions, which was the mean of the three T1 acquisitions. Since the parameters of all three acquisitions were the same for each subject, we applied linear registration using FLIRT in FSL software [Jenkinson and Smith, 2001; Jenkinson et al., 2002]. We defined ROIs corresponding to subcortical structures using the YeB atlas [Bardinet et al., 2009; Yelnik et al., 2007], a three-dimensional histological and deformable atlas of the basal ganglia. The YeB atlas was built from a single postmortem specimen that first was imaged with MRI and then processed for histology. A dedicated deformation strategy was set up and validated that allows the atlas to be accurately adapted to any brain through MR-based registration.

The functional network was built from this set of ROIs, which were represented as nodes interconnected by links. We calculated the mean time series across all voxels within each ROI in the individual space for each subject. We also computed individual correlation matrices between all pairs of ROIs within each functional circuit and subject. The edges represented the correlations between these time series.

We used the small-worldness coefficient to evaluate the small-world properties in the networks [Humphries and Gurney, 2008]. We calculated the small-world measures for each graph [Rubinov and Sporns, 2010]. These measures were designed for unweighted graphs and are highly dependent on graph cost, which corresponds to the graph's density (i.e., the proportion of actual connections regarding the total number of possible connections). To analyze the topological properties of brain functional networks, each correlation matrix was thresholded to create binary graphs. Many studies have presented methods for thresholding [e.g., De Vico Fallani et al., 2014], which remains a problematic step in small-world measures. To ensure that the topological measures were mathematically comparable across subjects, a common networks cost is necessary. Threshold functional connectivity matrices were thresholded successively over a range of network costs.

The topological results reported in this study are accordingly averages of the various metrics estimated for each individual network over the available cost range [Ginestet et al., 2011; Messé et al., 2013; Zalesky et al., 2012]. We then compared the average correlation maps among the HD, preHD and HV individuals. All of these analyses were performed on the whole network. However, since we defined three networks (i.e., sensorimotor, associative and limbic), where each one included the cortical areas and corresponding basal ganglia regions as well as corresponding functional parts of the thalamus, the graph theory metrics were averaged for each network.

Quantification of Functional Interactions

We quantified the large-scale functional connectivity organization of the three cortico-basal ganglia networks using graph theory metrics. ***Graph theory*** was applied to analyze

the fine-scale topological properties of each network. We calculated individual graph theory measures for each subject using the Brain Connectivity Toolbox (http://www.brain-connectivity-toolbox.net) [Rubinov and Sporns, 2010].

- L, the characteristic path length of the network, represents the average distance between node i and all other nodes:

$$L=\frac{1}{n}\sum_{i\in N}L_i=\frac{1}{n}\sum_{i\in N}\frac{\sum_{j\in N,\ j\neq i}d_{ij}}{n-1}$$

where N is the set of all nodes in the network and n is the number of nodes.
d_{ij} is the shortest path between i and j.

- k, the degree, represents the average connections of the node:

$$k_i=\sum_{j\in N}a_{ij}$$

- bc, the betweenness centrality, is the number of shortest paths between the nodes that pass through that a specific node i.

$$b_i=\frac{1}{(n-1)(n-2)}\sum_{h,i\in N}\frac{p_{hi}(i)}{P_{hi}}$$

- C, the clustering coefficient, represents the fraction of a node's neighbors that are also neighbors of one other.

$$C=\frac{1}{n}\sum_{i\in N}C_i=\frac{1}{n}\sum_{i\in N}\frac{2t_i}{k_i(k_i-1)}$$

The clustering coefficient and the local efficiency both represent the ability of a network to process specialized information within densely interconnected groups of nodes (functional segregation). The higher the clustering coefficient and local efficiency, the more segregated the network.

We first evaluated if the networks had small-world properties using the small-worldness coefficient (σ). A network was considered to have small-word properties if $\sigma > 1$ [Humphries and Gurney, 2008]:

$$\sigma=\frac{C/C_{\text{rand}}}{L/L_{\text{rand}}}$$

where C and C_{rand} are the clustering coefficients and L and L_{rand} are the characteristic path lengths of the tested network and random networks, respectively.

We also calculated the principal hubs, which are the nodes with a high number of connections (i.e., the highest degree k). The hubs facilitate integration between the parts of functional networks and ensure that the network is resilient against damage [Rubinov and Sporns, 2010]. We identified the hubs using z-scores: A node was considered to be a hub if *hub index (Hi)*>1.

$$Hi=\frac{k-\bar{k}}{\delta(k)}$$

where k, the degree, represents the average connections of the node, $\bar{k}$ is the mean of k and $\delta(k)$ is the standard deviation of k.

Statistical Analysis

We conducted two-way, mixed ANOVA to determine the effect of Session (sessions 1–3) and Group (HV, preHD and HD) and the interaction Group × Session on graph theory measures first on the whole brain then on local circuits (associative, limbic and sensorimotor).

We assessed normality, homogeneity of variance and sphericity using Shapiro-Wilk, Levene's and Mauchly's tests, respectively.

Statistical significance of a simple two-way interaction and a simple main effect was accepted at a Bonferroni-adjusted alpha level of 0.025.

For each group (HD, preHD), each circuit (associative, limbic and sensorimotor) and each session (session 1–3), we computed the correlations between graph theory measures (k, bc, C) versus clinical scores (UHDRS), graph theory measures versus cognitive variables (SDMT and Stroop) and graph theory measures versus volumes of the subcortical regions of each circuit using Pearson's correlation coefficient. We adjusted the P-values for multiple comparisons using a permutations test [Nichols and Holmes, 2002].

RESULTS

We first compared the networks for global measures, and then we compared them for local measures in the associative, limbic and sensorimotor circuits.

Graph Theory Measures in the Whole Brain

No significant effect was found for the small-worldness coefficient ($\acute{o}$). There was a significant group effect for the average shortest path length (L, $P = 0.006$, Fig. 1, Table II). However, there were no session or interaction effects. L decreased in HD compared with the HV and with preHD individuals in sessions 1 and 2. F1 T2

Graph Theory Measures in the Associative, Limbic and Sensorimotor Networks

Significant differences for local graph theory measures are presented in Figure 2 and Table II. The degree (k) differed among the groups in both the associative and limbic circuits. Post hoc comparisons revealed that k increased in HD patients in the associative network in session 1 compared with the HV and preHD individuals and in the limbic network compared with the HV and preHD F2

ID: jwweb3b2server Time: 16:36 I Path: D:/Wiley/Support/XML_Signal_Tmp_AA/JW-HBM#160186

J_ID: HBM Customer A_ID: HBM23299 Cadmus Art: HBM23299 Ed. Ref. No.: HBM-16-0634 Date: 8-August-16 Stage: Page: 7

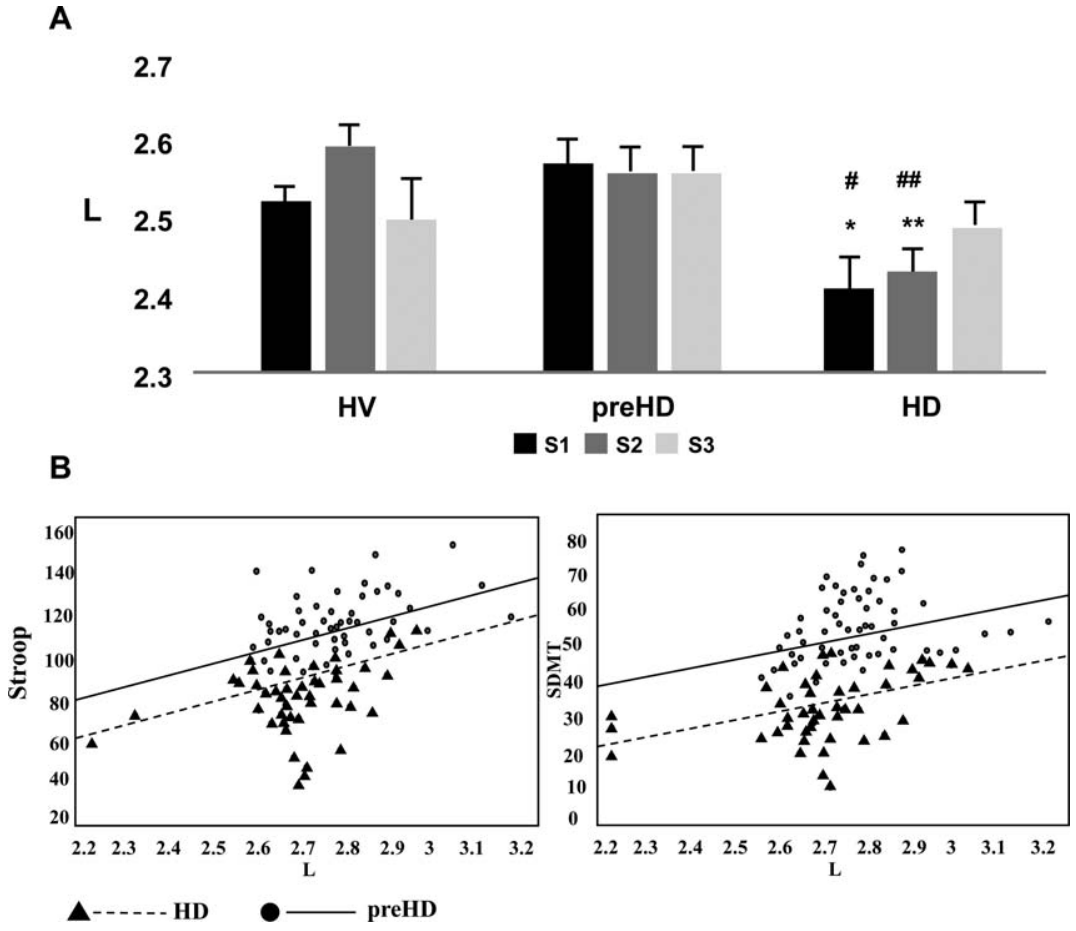


Figure 1.

Statistical analysis for graph theory measures in the whole brain. (**A**) Diagram showing changes in *L* in the three groups over the three sessions in the whole brain. There were significant between-group differences for the *L* metric (mixed-model ANOVA, $P = 0.006$) with a decrease in *L* in HD as compared with HV and preHD (post hoc *t*-test between HV and HD * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; post hoc *t*-test between HV and preHD # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ corrected for multiple comparisons). (**B**) Significant correlations between *L* and UHDRS in preHD (blue dots) and Stroop and SDMT in HD (red dots) and preHD.

individuals in all sessions. The betweenness centrality (*bc*) and the clustering coefficient (*C*) differed among groups in the sensorimotor network. Post hoc comparisons showed that *bc* decreased in HD patients compared with preHD patients in sessions 1 and 3 and that *C* decreased progressively from HV patients to HD patients with a decrease in HD patients compared with HV patients in all sessions and compared with the preHD individuals in session 2. No session or interaction effects were found for the graph theory measures in these three networks.

Graph Theory Measures in the Subcortical Regions

In the subcortical regions, *k* increased in the HD patients compared with the HV patients in the three circuits (Fig. 3 and Table II). In the associative circuit, there was a group effect with an increase in *k* in HD individuals compared with HV individuals in session 3 and with preHD patients in all sessions. There was also a session effect with an increase in *k* in HD patients from session 1 to session 3. In the limbic circuit, there was a group effect with an increase in *k* in HD patients compared with HV in sessions 1 and 3. In the sensorimotor circuit, there was a group effect as *k* increased in HD patients compared with HV and preHD individuals. Post hoc tests revealed that *k* increased in HD patients compared with HV and preHD individuals in sessions 1 and 3. *bc* decreased in the limbic and sensorimotor circuits in HD patients compared with preHD individuals. There was only a session effect in the basal ganglia (associative) for the degree measure *k* for HD patients. A session effect for *k* was found in the basal

ID: jwweb3b2server Time: 16:36 I Path: D:/Wiley/Support/XML_Signal_Tmp_AA/JW-HBM#160186

TABLE II. Statistical analysis and graph theory measures in HV, preHD and HD for the whole brain and the three circuits (ANOVA mixed model)

Measure	HV	preHD	HD	ANOVA mixed model *F* value (*P*-value)	Post hoc *t*-test (*P*-value)	
Whole brain:						
L	*S1*	2.52 ± 0.02*	2.57 ± 0.03	2.41 ± 0.04	Group effect 5.47 (0.006)	*HV>HD in S1 ($P = 0.04$), S2 ($P = 0.002$)
	S2	2.59 ± 0.03 *	2.56 ± 0.03#	2.43 ± 0.03*#	Session effect 0.58 (0.55)	#PreHD>HD in S1 ($P = 0.02$), S2 ($P = 0.009$)
	S3	2.50 ± 0.05	2.56 ± 0.03#	2.49 ± 0.03#	Interaction 2.39 (0.05)	
C	*S1*	49.57 ± 0.58	50.59 ± 0.82	49.27 ± 0.83	Group effect 1.53 (0.22)	
$\times 10^2$	*S2*	50.73 ± 0.71	50.45 ± 0.71	48.88 ± 0.88	Session effect 1.29 (0.27)	
	S3	51.71 ± 0.83	50.27 ± 0.79	49.61 ± 0.72	Interaction 1.40 (0.23)	
	S1	3.944 ± 0.022	3.916 ± 0.030	4.138 ± 0.140	Group effect 1.29 (0.28)	
σ	*S2*	3.891 ± 0.024	3.902 ± 0.029	4.039 ± 0.120	Session effect 1.06 (0.34)	
	S3	4.216 ± 0.140	3.935 ± 0.034	3.975 ± 0.110	Interaction 2.22 (0.07)	
Cortex						
Associative network:						
k	*S1*	25.07 ± 0.33*	25.41± 0.33#	26.45 ± 0.28*#	Group effect 4.00 (0.02)	*HV<HD in S1 $P = 0.009$
	S2	25.26 ± 0.29	25.26 ± 0.26	25.78 ± 0.24	Session effect 2.44 (0.09)	#PreHD<HD in S1 $P = 0.04$
	S3	25.69 ± 0.40	25.72 ±0.26	26.29 ± 0,30	Interaction 0.86 (0.48)	
Limbic network:						
k	*S1*	24.00 ± 0.39*	24.28 ± 0.30#	25.52 ± 0.33*#	Group effect 11.12 (0.00006)	*HV<HD in S1 ($P = 0.01$), S2 ($P = 0.03$), S3 ($P = 0.00003$)
	S2	24.13 ± 0.47*	24.32 ± 0.51#	25.77 ± 0.43*#	Session effect 2.94 (0.05)	#PreHD<HD in S1 ($P = 0.01$), S2 ($P = 0.03$), S3 ($P = 0.003$)
	S3	24.29 ± 0.36*	24.63 ± 0.57#	26.91 ± 0.38*#	Interaction 0.87 (0.47)	
Sensorimotor network:						
bc						
	S1	20.86 ± 0.41	21.35 ± 0.52 #	18.12 ± 1.1 #	Group effect 4.46 (0.01)	#PreHD>HD in S1 ($P = 0.04$), S3 ($P = 0.04$)
$\times 10^4$						
	S2	21.32 ± 0.62	20.91 ± 0.61	19.23 ± 0.82	Session effect 0.95 (0.38)	
	S3	20.84 ± 0.11	22 ± 0.90 #	19.24 ± 0.91 #	Interaction 1.40 (0.23)	
C	*S1*	55.05 ± 0.92*	54.32 ± 1.35	52.21 ± 01.00*	Group effect 3.37 (0.03)	*HV>HD in S1 ($P = 0.01$), S2 ($P = 0.003$), S3 ($P = 0.004$)
$\times 10^2$	*S2*	56.89 ± 1.15*	55.96 ± 1.25#	51.53 ± 1.07*#	Session effect 1.20 (0.30)	#PreHD>HD in S2 $P = 0.03$
	S3	56.25 ± 1.03*	53.75 ± 1.28	52.82 ± 1.42*	Interaction 2.32 (0.05)	
Basal ganglia						
Associative network:						
k	*S1*	23.81 ± 0.82	23.12 ± 1.06#	26.03 ± 0.77#	Group effect 5.44 (0.006)	*HV<HD in S3 $P = 0.04$
	S2	26.13 ± 1.12	23.47 ± 0.96#	27.48 ± 1.25#	Session effect 5.00 (0.007)	#PreHD<HD in S1 $P = 0.04$, S2 $P = 0.03$, S3 $P = 0.04$
	S3	25.56 ± 1.03*	25.20 ± 1.18#	28.95 ± 1.18*#	Interaction 0.63 (0.63)	HD S1<S3 $P = 0.04$
Limbic network:						
k	*S1*	20.26 ± 0.85*	20.85 ±1.17	23.66 ± 0.83*	Group effect 3.54 (0.03)	HV<HD in S1p=0.01 in S3 $P = 0.04$
	S2	22.27 ± 0.9	21.03 ± 1.02	23.66 ± 128	Session effect 3.22 (0.04)	
	S3	23.12 ± 0.92	23.72 ± 1.21	25.32 ± 1.17	Interaction 1.03 (0.39)	
bc	*S1*	48.10 ± 0.21*	51.02 ± 0.21#	41.15 ± 0.22*#	Group effect 5.05 (0.008)	*HV>HD in S1 and S2 $P = 0.03$

TABLE II. (continued).

Measure	HV	preHD	HD	ANOVA mixed model *F* value (*P*-value)	Post hoc *t*-test (*P*-value)	
$\times 10^3$	*S2*	47.22 ± 0.29*	49.11 ± 0.19#	42.02 ± 0.21*#	Session effect 0.04 (0.95)	#PreHD>HD in S1 $P = 0.02$ in S2 $P = 0.03$ in S3 $P = 0.02$
	S3	49.02 ± 0.30	49.09 ± 0.28#	42.06 ± 0.29#	Interaction 0.13 (0.97)	
Sensorimotor network:						
k	*S1*	21.80 ± 0.91	21.52 ± 0.97#	25.37 ± 0.83#	Group effect 4.76 (0.01)	HV<HD in S1 $P = 0.01$ in S3 $P = 0.03$
	S2	24.27 ± 0.96	23.21 ± 1.06	25.56 ± 1.41	Session effect 3.35 (0.03)	#PreHD<HD in S1 =0.03 in S3 $P = 0.04$
	S3	23.56 ± 0.91	24.21 ± 1.16	27.12 ± 1.28	Interaction 0.52 (0.71)	
bc	*S1*	51.55 ± 2.49	55.25 ± 3.19#	45.93 ± 2.81#	Group effect 4.51 (0.01)	*HV>HD in S3 ($P = 0.04$)
$\times 10^3$	*S2*	52.60 ± 2.27	51.12 ± 2.77	51.57 ± 3.00	Session effect 0.33 (0.71)	# PreHD>HD in S1 and S3 ($P = 0.03$)
	S3	53.61 ± 4.58*	61.82 ± 4.78#	44.37 ± 2.13#*	Interaction 0.88 (0.47)	

ganglia for the limbic and sensorimotor circuits, which was not found in the post hoc tests. No interaction effect was found for the graph theory measures in the subcortical regions.

Hubs in the Different Circuits

Using the *Hi*, we identified hubs in all of the groups (Fig. 4, Supporting Information Table II). *Hi* in the three circuits were 30.2, 30.4 and 31.7 in the associative circuit, 28.5, 28.4 and 29.0 in the limbic circuit, and 32.1, 33.1 and 32.6 in the sensorimotor circuit for S1, S2 and S3, respectively.

In the associative circuit, the hubs were located in the occipital cortex, left supramarginal gyrus (ROI 60, Brodmann area [BA] 18/19), left and right temporal planes of the superior temporal gyrus (ROI 70 and 144, respectively, BA 17), right lateral aspect of the superior temporal gyrus

F4

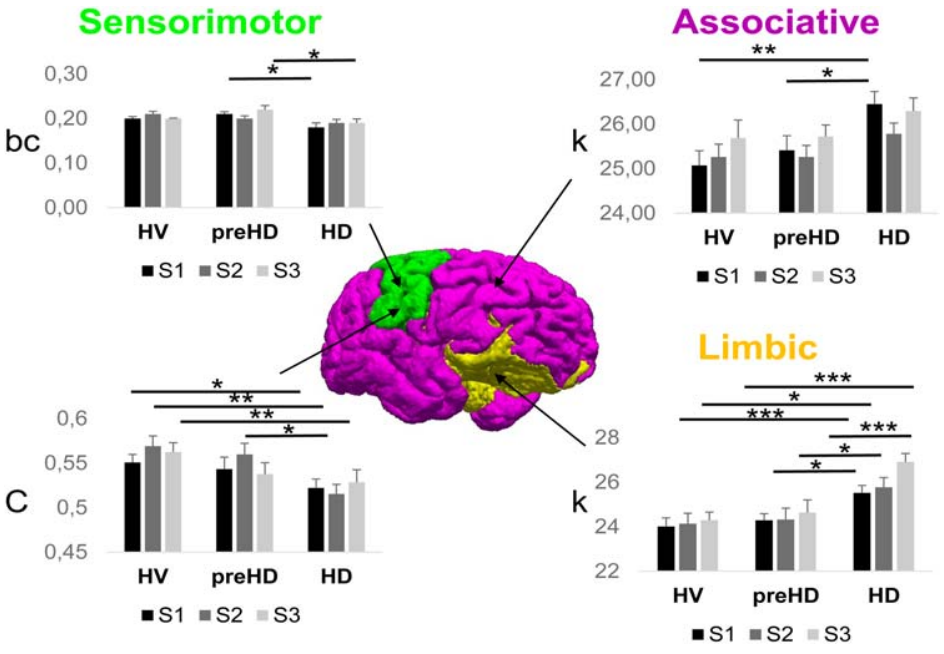


Figure 2.

Graph theory measures in the three circuits. Significant Group effects were observed for *C* ($P = 0.03$) and *bc* ($P = 0.01$) in the sensorimotor network, *k* in the associative ($P = 0.02$) and limbic network ($P = 0.00006$).

COLOR

ID: jwweb3b2server Time: 16:36 I Path: D:/Wiley/Support/XML_Signal_Tmp_AA/JW-HBM#160186

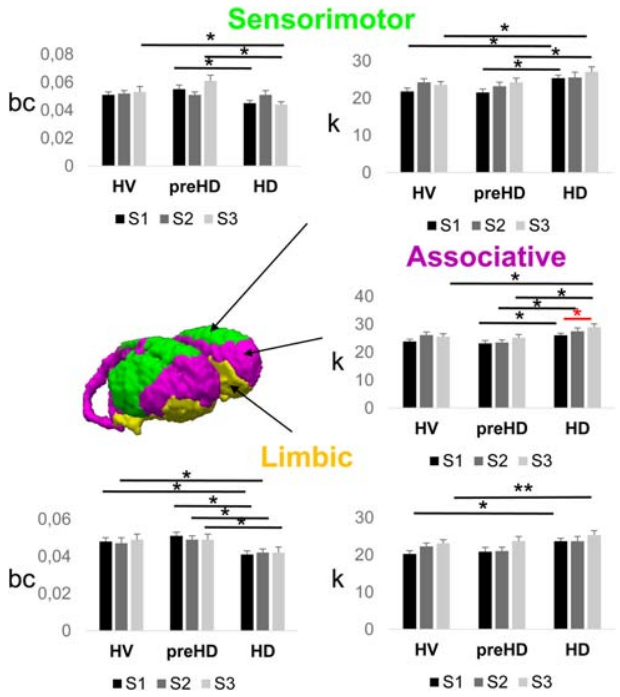


Figure 3.

Graph theory measures in the subcortical regions. Changes in (**A**) *k* in the sensorimotor network (group effect $P = 0.01$), and *bc* (group effect $P = 0.01$), (**B**) k in the associative subcortical regions (group effect $P = 0.0006$; session effect $P = 0.007$), (**C**) *k* in the limbic network (group effect $P = 0.03$) and the *bc* (group effect $P = 0.008$).

(ROI 142, BA 40/43), and right opercular part of the inferior gyrus (ROI 120, BA 40). In the limbic circuit, a hub was located in the right ventral putamen. In the sensorimotor circuit, hubs were located in the motor and premotor areas (BA 4/6), left subcentral gyrus and sulci (ROI 38), and left and right postcentral gyrus (ROI 62 and 137, respectively).

In the associative network, there was both a group and a session effect for *Hi*. The left supramarginal gyrus (ROI 60) and left and right temporal planes of the superior temporal gyrus (ROI 70 and 144) presented a session effect in HD patients, and ROI 70 presented a session effect in preHD patients. There was also a group effect indicating that the hubs were significantly reduced in preHD patients and no longer detectable in HD individuals (Supporting Information Table II).

In the limbic circuit, there was only a significant session effect in the right putamen in HD patients ($P = 0.04$), and post hoc *t*-tests revealed an increase in *Hi* in sessions 2 and 3 compared with session 1.

In the sensorimotor network, there was a group effect and no session effect. The hubs were significantly reduced in preHD individuals and no longer detectable in HD individuals (Supporting Information Table II). There was a group effect for the following hubs: The left subcentral gyrus and sulci (ROI 38) and the left and right postcentral gyrus (ROI 62 and 137, respectively).

Clinical and Cognitive Variables

Significant differences for clinical and cognitive are presented in Table I. There was a session effect for UHDRS ($P = 0.0002$), and interaction session × group for SDMT ($P = 0.0007$) and a session ($P = 0.0005$) and an interaction session × group for the Stroop test ($P = 0.0006$). No significant post hoc *t*-tests were found only for the UHDRS in preHD individuals S1 < S3.

Correlation of Graph Theory Measures with Clinical and Cognitive Variables

L was correlated with CAG repeat size in preHD individuals and with the SDMT and the Stroop test in preHD and HD patients (Fig. 1, Table III). T3

Correlations between clinical scores versus graph theory measures and cognitive scores versus graph theory measures in cortical regions for each network are presented in Figure 5 and Table III. In HD patients, we found that F5 UHDRS scores were positively correlated with *k* in the associative and limbic circuits; the Stroop and SDMT tests were negatively correlated with *k* in the associative and

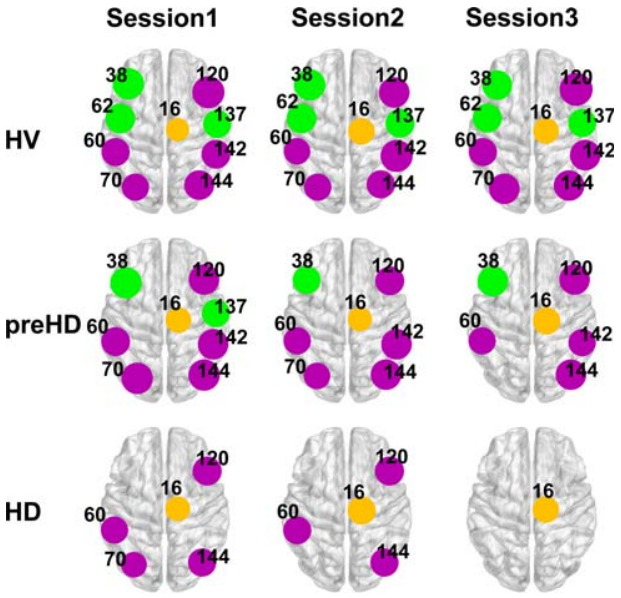


Figure 4.

Changes in hub organization in the three circuits. In the sensorimotor network (green dots), there were a significant group effect, hubs were reduced in preHD and no longer detectable in HD. In the associative network (pink dots), there was both a group and a session effect. In the limbic network (yellow dots), there was a significant session effect in the right putamen in HD patients ($P = 0.04$).

limbic circuits. No other correlations were found. In preHD individuals, UHDRS scores were negatively correlated with *L* and *C* in the sensorimotor circuit and positively correlated with *k* in the associative circuit. The SDMT and Stroop test scores were positively correlated with *L* and *C* in the sensorimotor circuit.

Correlations between the clinical and cognitive variables and the graph theory measures in the subcortical regions for each network are presented in Figure 6 and Table III. We only found correlations for *C* in preHD individuals. In the associative and sensorimotor circuits, *C* was negatively correlated with UHDRS score. In the limbic circuit, *C* was positively correlated with Stroop test score.

Correlations between the burden score and graph theory measures in preHD patients were observed in the sensorimotor circuit only (Fig. 6, Table III). The burden score was negatively correlated with *bc* and *k* in both the cortical and subcortical regions.

TABLE III. Correlation between UHDRS, SDMT, Stroop and graph theory measures

		preHD		HD	
Measure	Variable	*r*	*P*-value	*r*	*P*-value
Whole brain					
L	SDMT	0.27	0.02	0.36	0.007
	Stroop	0.38	0.0009	0.38	0.004
Cortex					
Associative network					
k	UHDRS	0.30	0.002	0.28	0.03
	SDMT			−0.36	0.007
	Stroop			−0.39	0.003
Limbic network					
k	UHDRS			0.38	0.004
	SDMT			−0.22	0.04
	Stroop			−0.31	0.02
Sensorimotor network					
C	UHDRS	−0.36	0.001		
	SDMT	0.22	0.03		
	Stroop	0.27	0.01		
bc	Burden	−0.35	0.001		
k	Burden	−0.36	0.00		
Basal ganglia					
Associative network					
C	UHDRS	−0.35	0.002		
Limbic network					
C	Stroop	0.27	0.02		
Sensorimotor network					
C	UHDRS	−0.32	0.005		
k	Stroop	0.25	0.03		
	Burden	−0.32	0.002		
bc	Stroop	−0.21	0.03		
	Burden	−0.27	0.01		

Correlation of Graph Theory Measures with Basal Ganglia Volume

Correlations among basal ganglia volume and graph theory measures are presented in Supporting Information Table III.

The total volume of the limbic subdivision of the basal ganglia (including the limbic putamen, caudate and globus pallidus, as defined by the YeB atlas) was negatively correlated with the measure *k* for the limbic basal ganglia in HD patients. The total volume of the sensorimotor subdivision of the basal ganglia (including the sensorimotor putamen, caudate and globus pallidus of the basal ganglia) was positively correlated with *C* for the sensorimotor basal ganglia in HD individuals.

The volumes of the left external globus pallidus (associative), right putamen (limbic) and left putamen (sensorimotor) were positively correlated with *k* in HD individuals. The volume of the left caudate (associative) was negatively correlated with *k* in HD patients. The volumes of the left and right external globus pallidus (sensorimotor) and the volumes of the left and right putamen (associative) were positively correlated with *C* in HD individuals.

The volume of the right external globus pallidus (sensorimotor) was negatively correlated with *bc* in HD patients and positively correlated with *bc* in preHD individuals. The volume of the left external globus pallidus (sensorimotor) was negatively correlated with *bc* in preHD patients.

DISCUSSION

The aim of our study was to investigate longitudinally the functional alterations in brain connectivity in HD and preHD individuals. The main results can be summarized as follows: HD patients exhibited a reduced average shortest path length (*L*), which indicated a reduction in the small-world network organization of the brain, whose topology tended to approximate that of a random network. The nodes in HD patients were also more connected (increased in *k*), had fewer short paths between them (reduced *bc*) and their neighbors were less frequently neighbors of one other (reduced *C*). Changes predominated in the sensorimotor network for *bc* and *C* and were observed in all circuits for *k*. Conversely, preHD subjects showed no changes in graph theory measures with the exception of the hubs. Overall, the hubs were reduced in preHD individuals and no longer detectable in HD patients in the sensorimotor and associative networks. Changes in graph theory measures correlated variably with clinical and cognitive measures. Lastly, there were no changes in graph theory measures across sessions, which suggests that these measures are not reliable biomarkers of longitudinal changes in HD.

Graph Theory Measures in HD Patients

This investigation represents the first longitudinal study evaluating functional connectivity in HD over two years of

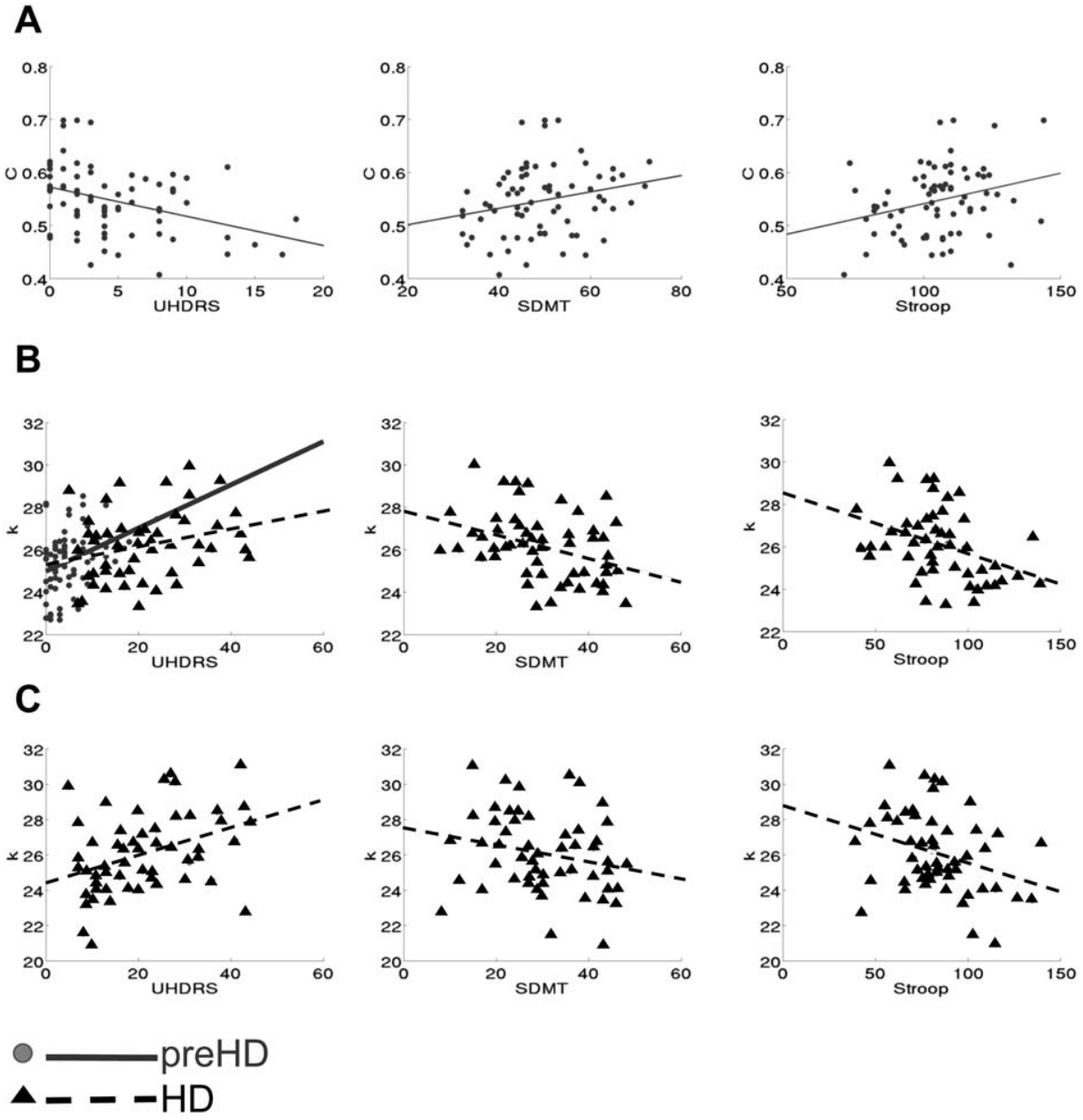


Figure 5.

Correlations between graph theory measures and clinical, cognitive variables for each circuit. (**A**) Sensorimotor circuit: correlation between C and scores at the UHDRS, SDMT and Stroop in preHD. (**B**) Associative circuit: correlation between k and scores at the UHDRS, SDMT and Stroop in HD, and UHDRS in preHD. (**C**) Limbic circuit: correlation between k and scores at the UHDRS, SDMT and Stroop in HD patients. PreHD subjects are represented by blue dots and HD patients by red dots. Values are presented in Table III. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

follow-up. The average shortest path length *(L)* decreased in patients (significant group effect), which indicated that the topology of the pathological network was similar to that of a random network topology. For local measures, nodes in HD individuals exhibited increases in *k*, which attests to the sparsity of the network, reduced *bc* (i.e., fewer short paths) and reduced *C*. These data, which relate to the neighborhood density of a node, quantify the local connectivity. An increase in *k* may indicate that more regions were operating at the same time in HD patients. Individuals

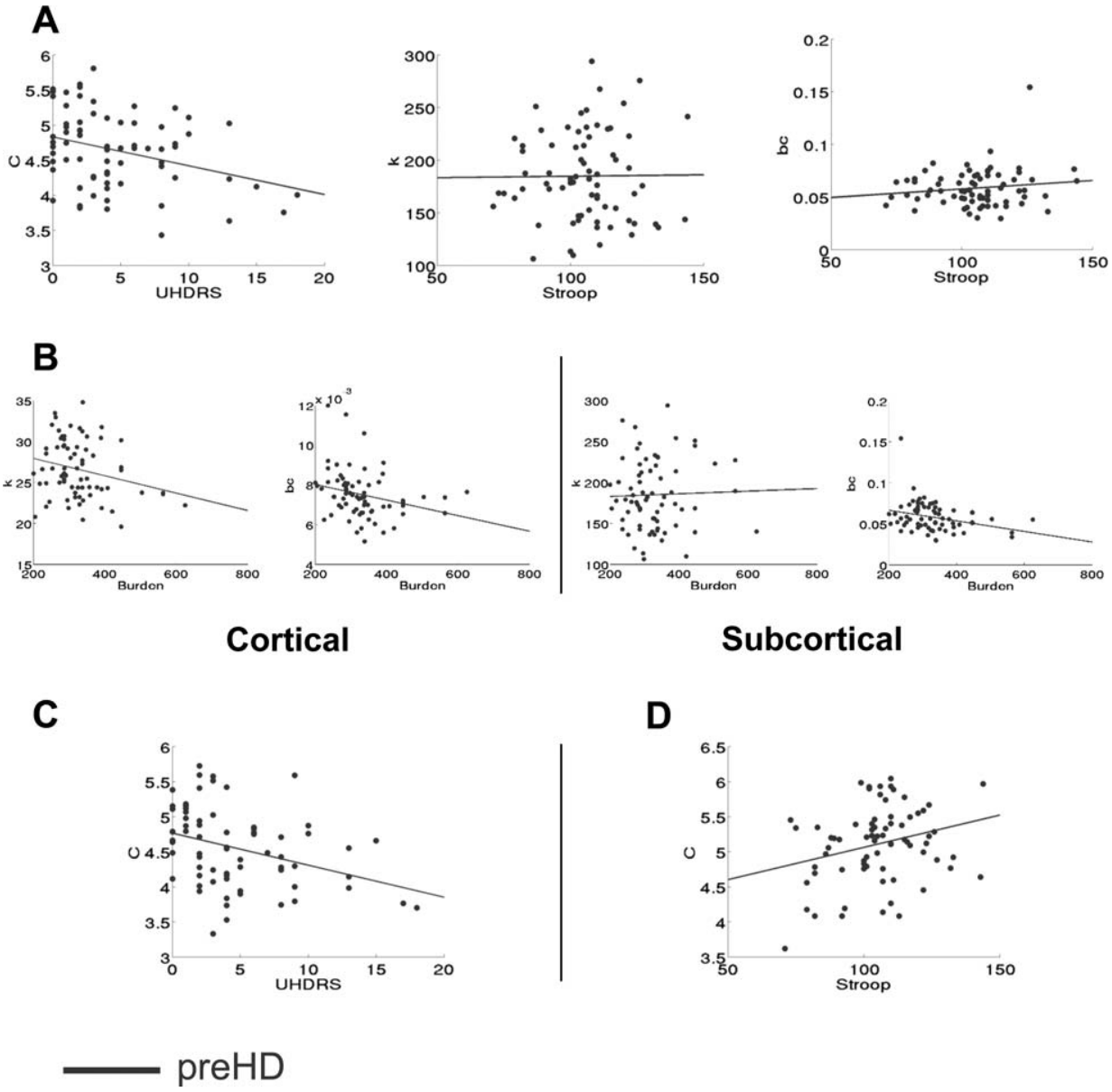


Figure 6.

Correlations between graph theory measures clinical and cognitive variables of basal ganglia. (**A**) Sensorimotor circuit: correlations between C and scores at the UHDRS, *k*, *bc* and Stroop in preHD. (**B**) Sensorimotor circuit: correlations between *bc*, *k* and burden for cortical regions and subcortical regions in preHD. (**C**) Associative circuit: correlation between C and scores at the UHDRS in preHD. (**D**) Limbic circuit: correlation between C and scores at the Stroop in preHD. PreHD subjects are represented by blue dots and HD patients by red dots. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

suffering from HD also demonstrated a disappearance of hubs in their associative and sensorimotor circuits. Overall, the functional connectivity for HD patients was characterized by a reduced performance compared with that of HV.

Comparing our results with those reported in previous studies is difficult because the definition of functional connectivity depends on the method used. The majority of previous studies used seed-based approaches and independent component analysis to measure functional connectivity. These methods only provide information about the strength of the functional synchronization between distant regions. Reduced functional connectivity has been

reported by numerous studies in multiple brain networks in HD individuals. This reduction in connectivity was extensive and affected multiple networks. A reduction between frontal regions and the medial visual network has been reported [Dumas et al., 2013] in the default mode network [Dumas et al., 2013; Quarantelli et al., 2013], the executive control network [Dumas et al., 2013], the dorsal attentional network [Poudel et al., 2014], in parietal regions [Werner et al., 2014], and between the posterior putamen, the superior parietal and the frontal executive network [Poudel et al., 2014]. Our study, which confirms that changes are widespread involving the sensorimotor, associative and limbic networks, complements these findings by demonstrating that changes predominated in the sensorimotor network (for *bc* and *C*). In contrast, only a few studies have reported increased connectivity in the left fronto-parietal network [Poudel et al., 2014; Werner et al., 2014], the thalamus, striatum and default mode network [Werner et al., 2014]. The reason for this discrepancy is not known and has been interpreted as indicating the reduced ability of intranetwork differentiation [Werner et al., 2014].

Graph Theory Measures in preHD Subjects

In contrast with HD patients, local graph theory metrics (*k, C, bc*) were largely maintained in preHD subjects. This finding is consistent with the results of a previous study [Harrington et al., 2015]. PreHD subjects only exhibited a reduction in the number of hubs in the three circuits. Using independent component analysis or seed-based approaches, previous studies found variable changes in functional connectivity in preHD subjects. Reductions have been reported between the premotor cortex and caudate nucleus [Koenig et al., 2014], the visual network and frontal areas [Dumas et al., 2013; Unschuld et al., 2012], the default mode network [Unschuld et al., 2012] and the dorsal attentional network [Poudel et al., 2014].

Only one study used graph theory to compare functional connectivity in preHD patients classified into low, medium and high subgroups depending on burden score [Harrington et al., 2015]. These authors used graph theory measures similar to ours: The global efficiency, which corresponds to the average inverse shortest path length (*L*), the clustering coefficient and the density [Latora and Marchiori, 2001; Rubinov and Sporns, 2010]. Consistent with a previous study [Harrington et al., 2015], we did not find significant changes in density (data not shown). This study reported an increase in global efficiency (equivalent to a decrease in *L*) in medium and advanced preHD subjects (high burden score). This finding is consistent with our results in HD subjects. In contrast, we failed to detect changes in *L* in preHD individuals. This negative finding may be explained by the fact that we included fewer preHD subjects with younger ages corresponding to the low and medium groups of Harrington et al. [2015]. In our study, hubs were reduced in preHD individuals in the associative and sensorimotor circuits, which is consistent with the decrease in the rich club organization in the medium and high preHD groups reported previously [Harrington et al., 2015]. The rich club metric is similar to the brain hubs in our study [van den Heuvel and Sporns, 2011]. Together, these results suggest that preHD is characterized by progressive changes in global network interconnectivity, whose network topology becomes more random, and decreased hub organization as a diagnosis of HD approaches. These changes worsen in HD patients; changes in local metrics are observed later in HD patients.

Graph Theory Measures in Associative, Limbic and Sensorimotor Networks (Cortical and Subcortical)

In HD, reduction in hubs was observed in the sensorimotor network in all sessions, but the associative hubs were maintained during the first and second sessions. In HD, most functional imaging studies have reported reduced functional connectivity at rest within motor areas as well as associative areas of the frontal and parietal lobes [Dumas et al., 2013; Poudel et al., 2014] and the default mode network [Dumas et al., 2013]. We complement these results by showing that changes predominated in the sensorimotor network, as suggested by changes in *bc* and *C*. However, we note that changes in *k* were observed in all of the circuits.

Longitudinal Changes in Graph Theory Measures

Overall, there were little or no changes in the graph theory metrics across sessions in either the preHD or the HD objects. This finding is consistent with previous studies of preHD subjects that failed to demonstrate changes in functional connectivity using independent component analysis [Odish et al., 2015] or seed-based analysis in the isthmus of the cingulate region and the putamen [Seibert et al., 2012]. These two longitudinal studies investigated preHD patients and assessed the potential utility of rs-fMRI as a biomarker of disease progression. The authors did not find significant changes in connectivity after one year [Seibert et al., 2012] or three years of follow-up [Odish et al., 2015]. Taken together, these results suggest that functional connectivity measures using rs-fMRI may not provide good markers of disease progression. This results may be due to the wide range of possible strategies for data analysis that can influence the results of graph theory calculation, including the choice of graph thresholding, the number of cortical and subcortical regions and the size of the sample, as shown previously [Vives-Gilabert et al., 2013]. In addition, the results of graph theory metrics based on task fMRI have demonstrated significant between-subject variability [Vives-Gilabert et al., 2013].

In contrast to global or local connectivity measures (*C*, *bc*), there was a significant increase in *k* (indicating increased node connections) in subcortical regions for the

ID: jwweb3b2server Time: 16:37 I Path: D:/Wiley/Support/XML_Signal_Tmp_AA/JW-HBM#160186

three circuits in HD individuals compared with the controls. In some cases, this finding was correlated with their reduction in volume. In HD patients, the increase in k was more pronounced in the associative circuit than in other circuits, as shown by the presence of a session effect.

Lastly, there were significant changes in hub organization over time. We noted a reduction in hubs in the associative circuits in HD individuals (session effect in BA 18/19 and 17) and in preHD subjects (BA 17).

The lack of longitudinal changes in imaging data was not related to the absence of clinical decline. We can conclude that three years may not be sufficient for a longitudinal study related to HD.

Correlation of Graph Theory Measures with Clinical and Cognitive Variables

We found that the graph theory measures correlated to differing degrees with the clinical measurements. Diminished performances on clinical tests were associated with a decreased path length L, an increased degree k and a reduced clustering C. In HD, there was some degree of circuit specificity between graph theory and clinical measures. Correlations with apathy scores were observed in the limbic network, and correlations with cognitive tests (SDMT and Stroop) were observed in the associative network. In contrast, UHDRS scores were correlated with k in the associative and limbic network but not in the sensorimotor network, as expected. In addition, a decrease in L was also correlated with reduced performance on the SDMT and Stroop tests. This circuit specificity was not obvious in preHD individuals; C in the sensorimotor and limbic networks was correlated with all tests. We found that the UHDRS scores were correlated with graph theory measures in all of the networks. The correlations furthermore did not appear consistent across the studies, and no correlation was found between scores on the Stroop test and the tail making test in preHD individuals, unlike the results of a previous study [Harrington et al., 2015]. Lastly, the burden score was correlated with graph theory measures in the cortical and subcortical regions, which is consistent with the results of Harrington et al. [2015], but in the sensorimotor network only. Together with the predominance of changes in graph theory metrics in the sensorimotor network, this findings suggests that the disease process has a larger impact on the sensorimotor network connectivity.

LIMITATIONS

The study included only a moderate number of subjects. More changes may have been detected in preHD individuals had we used a larger number of subjects. The head motion of the patients might also have affected the rs-fMRI measures [Van Dijk et al., 2012] despite the motion-correction procedures applied to the data [Power et al., 2014]. Head movements are particularly expected in HD subjects. To regress out movement-induced variance, we included motion-realignment parameters in our analysis. The variance of the realignment parameters of patients did not significantly differ from that of the controls. We also excluded TRACK-HD subjects with excessive movement.

CONCLUSION

In this study, we demonstrated global and fine-scale functional disorganization of cortico-basal ganglia networks in HD. This functional disorganization may reflect the disorganization of cortico-basal ganglia networks, with progressive loss of some small-world properties and loss of hubs predominating in the sensorimotor and associative networks. Moreover, our data also partly support the hypothesis that the dysfunction of different networks might contribute to the clinical heterogeneity of HD. In conclusion, preHD is characterized by progressive decreasing hub organization, and these changes worsen in HD patients with changes in local metrics. HD is characterized by progressive changes in global network interconnectivity that render the network topology more random over time.

We observed correlations between the burden score and graph theory measures for preHD in the sensorimotor circuit only. The burden score was negatively correlated with bc and k in both the cortical and subcortical regions.

ACKNOWLEDGMENT

Many thanks to the Track HD participants for the time they spent in the magnet and to Céline Jauffret.

REFERENCES

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986): Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci 9:357–381. doi:10.1146/annurev.ne.09.030186.002041

Bardinet E, Bhattacharjee M, Dormont D, Pidoux B, Malandain G, Schüpbach M, Ayache N, Cornu P, Agid Y, Yelnik J (2009): A three-dimensional histological atlas of the human basal ganglia. II. Atlas deformation strategy and evaluation in deep brain stimulation for Parkinson disease. J Neurosurg 110: 208–219. doi:10.3171/2008.3.17469

Behzadi Y, Restom K, Liau J, Liu TT (2007): A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. NeuroImage 37:90–101. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.04.042

Bullmore E, Sporns O (2009): Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. Nat Rev Neurosci 10:186–198. doi:10.1038/nrn2575

Bullmore E, Sporns O (2012): The economy of brain network organization. Nat Rev Neurosci 13:336–349. doi:10.1038/nrn3214

Damoiseaux JS, Greicius MD (2009): Greater than the sum of its parts: A review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. Brain Struct Funct 213:525–533. doi:10.1007/s00429-009-0208-6

De Vico Fallani F, Richiardi J, Chavez M, Achard S (2014): Graph analysis of functional brain networks: Practical issues in translational neuroscience. Philos Trans B Biol Sci 369:20130521. doi:10.1098/rstb.2013.0521

Delmaire C, Dumas EM, Sharman MA, van den Bogaard SJA, Valabregue R, Jauffret C, Justo D, Reilmann R, Stout JC, Craufurd D, Tabrizi SJ, Roos RAC, Durr A, Lehéricy S (2013): The structural correlates of functional deficits in early huntington's disease. Hum Brain Mapp 34:2141–2153. doi:10.1002/hbm.22055

Dumas EM, van den Bogaard SJA, Hart EP, Soeter RP, van Buchem MA, van der Grond J, Rombouts SARB, Roos RAC (2013): Reduced functional brain connectivity prior to and after disease onset in Huntington's disease. NeuroImage Clin 2: 377–384. doi:10.1016/j.nicl.2013.03.001

Dumas LJ, O'Bleness MS, Davis JM, Dickens CM, Anderson N, Keeney JG, Jackson J, Sikela M, Raznahan A, Giedd J, Rapoport J, Nagamani SSC, Erez A, Brunetti-Pierri N, Sugalski R, Lupski JR, Fingerlin T, Cheung SW, Sikela JM (2012): DUF1220-Domain Copy Number Implicated in Human Brain-Size Pathology and Evolution. Am J Hum Genet 91:444–454. doi:10.1016/j.ajhg.2012.07.016

Fischl B, Sereno MI, Dale AM (1999): Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. NeuroImage 9:195–207. doi:10.1006/nimg.1998.0396

Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, Busa E, Seidman LJ, Goldstein J, Kennedy D, Caviness V, Makris N, Rosen B, Dale AM (2004): Automatically parcellating the human cerebral cortex. Cereb Cortex 1991 14:11–22.

Fornito A, Zalesky A, Breakspear M (2015): The connectomics of brain disorders. Nat Rev Neurosci 16:159–172. doi:10.1038/nrn3901

Ginestet CE, Nichols TE, Bullmore ET, Simmons A (2011): Brain network analysis: Separating cost from topology using cost-integration. PLoS One 6.doi:10.1371/journal.pone.0021570

Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF (2009): Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. Cereb Cortex 19:72–78. doi:10.1093/cercor/bhn059

Harrington DL, Rubinov M, Durgerian S, Mourany L, Reece C, Koenig K, Bullmore E, Long JD, Paulsen JS, Rao SM, PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group (2015): Network topology and functional connectivity disturbances precede the onset of Huntington's disease. Brain J Neurol 138: 2332–2346., doi:10.1093/brain/awv145

Humphries MD, Gurney K (2008): Network "small-world-ness": A quantitative method for determining canonical network equivalence. PLoS One 3:e0002051. doi:10.1371/journal.pone.0002051

Jenkinson M, Smith S (2001): A global optimisation method for robust affine registration of brain images. Med Image Anal 5: 143–156.

Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S (2002): Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. NeuroImage 17:825–841.

Kaiser M, Hilgetag CC (2006): Nonoptimal component placement, but short processing paths, due to long-distance projections in neural systems. PLoS Comput Biol 2:e95. doi:10.1371/journal.pcbi.0020095

Koenig KA, Lowe MJ, Harrington DL, Lin J, Durgerian S, Mourany L, Paulsen JS, Rao SM (2014): Functional connectivity of primary motor cortex is dependent on genetic burden in prodromal Huntington disease. Brain Connect 4:535–546. doi:10.1089/brain.2014.0271

Latora V, Marchiori M (2001): Efficient behavior of small-world networks. Phys Rev Lett 87:198701. doi:10.1103/PhysRevLett.87.198701

Majid DSA, Aron AR, Thompson W, Sheldon S, Hamza S, Stoffers D, Holland D, Goldstein J, Corey-Bloom J, Dale AM (2011): Basal ganglia atrophy in prodromal Huntington's disease is detectable over one year using automated segmentation. Mov Disord 26:2544–2551. doi:10.1002/mds.23912

Messé A, Caplain S, Pélégrini-Issac M, Blancho S, Lévy R, Aghakhani N, Montreuil M, Benali H, Lehéricy S (2013): Specific and evolving resting-state network alterations in post-concussion syndrome following mild traumatic brain injury. PLoS One 8:e65470. doi:10.1371/journal.pone.0065470

Nichols TE, Holmes AP (2002): Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: A primer with examples. Hum Brain Mapp 15:1–25.

Odish OFF, van den Berg-Huysmans AA, van den Bogaard SJA, Dumas EM, Hart EP, Rombouts SARB, van der Grond J, Roos RAC, on behalf of the TRACK-HD Investigator Group (2015): Longitudinal resting state fMRI analysis in healthy controls and premanifest Huntington's disease gene carriers: A three-year follow-up study. Hum Brain Mapp 36:110–119., doi:10.1002/hbm.22616

Penney JB, Vonsattel JP, Macdonald ME, Gusella JF, Myers RH (1997): CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease. Ann Neurol 41:689–692. doi:10.1002/ana.410410521

Poudel GR, Egan GF, Churchyard A, Chua P, Stout JC, Georgiou-Karistianis N (2014): Abnormal synchrony of resting state networks in premanifest and symptomatic Huntington disease: The IMAGE-HD study. J Psychiatry Neurosci 39:87–96. doi:10.1503/jpn.120226

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. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.08.048

Quarantelli M, Salvatore E, Giorgio SMDA, Filla A, Cervo A, Russo CV, Cocozza S, Massarelli M, Brunetti A, De Michele G (2013): Default-mode network changes in Huntington's disease: An integrated MRI study of functional connectivity and morphometry. PloS One 8:e72159. doi:10.1371/journal.pone.0072159

Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B (2012): Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. NeuroImage 61:1402–1418. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.02.084

Rosas HD, Hevelone ND, Zaleta AK, Greve DN, Salat DH, Fischl B (2005): Regional cortical thinning in preclinical Huntington disease and its relationship to cognition. Neurology 65: 745–747. doi:10.1212/01.wnl.0000174432.87383.87

Ross CA, Tabrizi SJ (2011): Huntington's disease: From molecular pathogenesis to clinical treatment. Lancet Neurol 10:83–98. doi:10.1016/S1474-4422(10)70245-3

Rubinov M, Sporns O (2010): Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. NeuroImage 52: 1059–1069. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.003

Seibert TM, Majid DSA, Aron AR, Corey-Bloom J, Brewer JB (2012): Stability of resting fMRI interregional correlations analyzed in subject-native space: A one-year longitudinal study in healthy adults and premanifest Huntington's disease. Neuroimage 59:2452–2463. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.08.105

Smith A (1982): Symbol Digit Modalities Test (SDMT) Manual (Revised) Western Psychological Services. Los Angeles.

Stroop JR (1935): Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol 18:643–662.

Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR, Roos RA, Durr A, Craufurd D, Kennard C, Hicks SL, Fox NC, Scahill RI, Borowsky B, Tobin AJ, Rosas HD, Johnson H, Reilmann R, Landwehrmeyer B, Stout JC, TRACK-HD Investigators (2009): Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: Cross-sectional analysis of baseline data. Lancet Neurol 8:791–801. doi:10.1016/S1474-4422(09)70170-X

Teichmann M, Dupoux E, Kouider S, Brugières P, Boissé MF, Baudic S, Cesaro P, Peschanski M, Bachoud-Lévi AC (2005): The role of the striatum in rule application: The model of Huntington's disease at early stage. Brain 128:1155–1167. doi:10.1093/brain/awh472

Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency. Huntington Study Group (1996): Mov Disord 11:136–142. doi:10.1002/mds.870110204

Unschuld PG, Joel SE, Liu X, Shanahan M, Margolis RL, Biglan KM, Bassett SS, Schretlen DJ, Redgrave GW, van Zijl PCM, Pekar JJ, Ross CA (2012): Impaired cortico-striatal functional connectivity in prodromal Huntington's Disease. Neurosci Lett 514:204–209. doi:10.1016/j.neulet.2012.02.095

van den Heuvel MP, Sporns O (2011): Rich-club organization of the human connectome. J Neurosci 31:15775–15786. doi:10.1523/JNEUROSCI.3539-11.2011

Van Dijk KRA, Sabuncu MR, Buckner RL (2012): The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. NeuroImage 59:431–438. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.07.044

Vives-Gilabert Y, Abdulkadir A, Kaller CP, Mader W, Wolf RC, Schelter B, Klöppel S (2013): Detection of preclinical neural dysfunction from functional connectivity graphs derived from task fMRI. An example from degeneration. Psychiatry Res 214:322–330. doi:10.1016/j.pscychresns.2013.09.009

Vonsattel JPG (2008): Huntington disease models and human neuropathology: Similarities and differences. Acta Neuropathol 115:55–69. doi:10.1007/s00401-007-0306-6

Werner CJ, Dogan I, Saß C, Mirzazade S, Schiefer J, Shah NJ, Schulz JB, Reetz K (2014): Altered resting-state connectivity in Huntington's disease. Hum Brain Mapp 35:2582–2593. doi:10.1002/hbm.22351

Worbe Y, Malherbe C, Hartmann A, Pélégrini-Issac M, Messé A, Vidailhet M, Lehéricy S, Benali H (2012): Functional immaturity of cortico-basal ganglia networks in Gilles de la Tourette syndrome. Brain J Neurol 135:1937–1946. doi:10.1093/brain/aws056

Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Ourselin S, Tandé D, Karachi C, Ayache N, Cornu P, Agid Y (2007): A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. NeuroImage 34:618–638. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.026

Zalesky A, Cocchi L, Fornito A, Murray MM, Bullmore E (2012): Connectivity differences in brain networks. NeuroImage 60:1055–1062. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.068

7

Article : Rôle de l'atteinte du cerveau basal antérieur dans les déficits cognitifs de la maladie de Parkinson

Contents

7.1 Présentation générale du travail 108

7.2 Objectifs 108

7.3 Matériels et méthodes 108

7.3.1 Sujets 108

7.3.2 Acquisition des données IRM et IRMf au repos 109

7.3.3 Définition des régions d'intérêt 109

7.3.4 Analyse des données de l'IRMd 109

7.3.5 Analyse des données de l'IRMf au repos 110

7.3.6 Analyse statistique 111

7.4 Résultats 111

7.5 Conclusion 112

7.6 Article 112

7.1 Présentation générale du travail

Nous avons vu dans l'introduction que les déficits cognitifs étaient fréquemment observés chez les patients atteints de la MP et que leur origine était probablement multifactorielle en relation avec les dommages de plusieurs systèmes de neurotransmission et du cortex. En particulier, nous avons précisé le rôle possible du système cholinergique du cerveau basal antérieur. Cette région est divisée en deux groupes de noyaux principaux, comprenant Ch1-Ch2 (noyau septal et noyau vertical de la bandelette diagonale) principalement connecté à l'hippocampe, et Ch3-Ch4 (noyau horizontal de la bandelette diagonale et noyau basal de Meynert) connecté au bulbe olfactif, aux régions corticales associatives et l'amygdale [132]. L'atteinte du cerveau basal antérieur et son implication dans la survenue des troubles cognitifs de la maladie de parkinson reste encore partiellement connue.

7.2 Objectifs

Dans ce travail, nous avons étudié le rôle du cerveau antérieur basal dans les déficits cognitifs présentés par les patients atteints de maladie de Parkinson. Pour atteindre cet objectif, nous avons utilisé une méthode d'analyse en régions d'intérêt centrées sur les structures que nous étudions. Nous avons d'abord utilisé l'IRM de diffusion (IRMd) pour quantifier les changements structurels dans les différents noyaux du cerveau antérieur basal de Ch1 à Ch4. Nous avons utilisé l'IRM de diffusion tractographique et l'IRMf au repos pour quantifier les changements de connectivité anatomique et fonctionnelle entre Ch1-2 et l'hippocampe via le fornix et entre Ch3-4 et le cortex respectivement. Enfin, nous avons étudié les relations entre les performances cognitives et i) les changements structurels dans le cerveau antérieur basal et ii) les anomalies de connectivité anatomique et fonctionnelle entre les noyaux basaux antérieurs et leurs connexions corticales respectives. Pour cela, nous avons calculé les corrélations entre les paramètres de connectivité et les performances cliniques.

7.3 Matériels et méthodes

7.3.1 Sujets

Nous avons inclus 52 patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique (Hoehn and Yahr 1-2) et 25 volontaires sains appariés selon l'âge dans le cadre de l'étude prospective Nucleipark (promoteur Inserm, comité d'éthique

CPP Paris VI, RCB : 2009-A00922-55). Tous les sujets ont été recrutés dans la clinique des mouvements anormaux de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière entre avril 2010 et septembre 2012 (Pr M Vidailhet). Les sujets ont signé un consentement éclairé.

7.3.2 Acquisition des données IRM et IRMf au repos

L'acquisition des données IRM a été réalisée en utilisant un imageur 3 Tesla Siemens Trio TIM avec 32 canaux en réception. L'acquisition a été effectuée au CENIR, ICM, Paris, France. Le protocole comprenait l'imagerie anatomique de haute résolution tridimensionnelle (3D) pondérée en T1 (temps de répétition TR = 2200 ms, temps d'écho TE = 2.9 ms, angle de bascule = 10˚, voxel isométrique de 1mm) et T2 (TR = 3000 ms, echo time TE = 300 ms, angle de bascule = 120˚, voxel de 1mm), l'IRMd (60 directions, b-value of 1000 s/mm2 trois images b0 ; voxel de 1.7mm isométrique) et d'une imagerie fonctionnelle IRMf au repos en utilisant l'écho-planar (TR = 2900 ms, TE = 30 ms ; angle de bascule = 90˚, 200 volumes ; voxel de 3mm isotrope).

Pendant l'acquisition d'IRMf repos, les sujets devaient se détendre, s'abstenir de penser, garder les yeux fermés et ne pas s'endormir. Les acquisitions ont été effectuées chez les sujets atteints de la maladie de Parkinson après arrêt du traitement pendant 12 heures avant le début de l'acquisition (état Off).

7.3.3 Définition des régions d'intérêt

Nous avons effectué une segmentation manuelle des masques normalisés de Ch1-2 et Ch3-4. La segmentation a été effectuée par deux examinateurs indépendants sur un ensemble de 10 sujets de volontaires sains, tout en utilisant les images coronales 3D pondérées en T1 et T2. La segmentation était fondée sur l'étude histologique de [117].

Pour l'étude fonctionnelle, nous avons défini le masque de l'hippocampe à partir de l'atlas Montreal Neurological Institute (MNI), comme toutes les analyses étaient effectuées dans cet espace. Pour l'analyse de diffusion, nous avons défini les masques de l'hippocampe et des masques corticaux à partir de la parcellisation de Freesurfer, car toutes les analyses étaient effectuées dans l'espace natif.

7.3.4 Analyse des données de l'IRMd

Le prétraitement de données de diffusion a été effectué en utilisant un pipeline standard (correction de distorsion avec *MAP* et correction de distorsions

liées au courant de *Foucault* avec *EDDY* à partir du logiciel FSL, www. fsl. fmrib. ox.ac. uk/fsl /fslwiki /eddy).

Les scalaires du tenseur comprenaient l'anisotropie fractionnelle (FA), la diffusivité moyenne (MD, la diffusivité axiale (AD) et la diffusivité radiale (RD). Ils ont été calculés par les outils *dtifit* de *FSL*. Dans les masques Ch1-2 et Ch3-4, nous avons obtenu la moyenne de chaque scalaire de tenseur (FA, MD, AD et RD) en calculant la moyenne des valeurs des voxels contenu dans les masques. Nous avons ensuite étudié la connectivité structurelle du noyau basal en utilisant la tractographie. Pour les connexions Ch1-2 et l'hippocampe, nous avons défini le fornix dans chaque espace natif du sujet. Nous avons généré les fibres du fornix qui reliaient Ch1-2 et l'hippocampe. Nous avons ensuite converti ces fibres en une carte de densité et avons gardé les voxels contenant plus de deux fibres pour définir le masque du fornix. Nous avons également exclu les voxels appartenant au liquide céphalorachidien (LCR) en utilisant la carte LCR obtenue par la segmentation anatomique de *SPM*.

Nous avons utilisé les outils de *bedpostx* et *probtrackx* avec les options standards afin de créer les cartes de densité de probabilité de connexions entre Ch1-2 et l'hippocampe, et entre Ch3-4 et sept masques corticaux et sous-corticaux (associatif préfrontal, associatif temporal, associatif pariétal, limbique, occipital, sensorimoteur, pluri-insulaire et le sous cortex).

7.3.5 Analyse des données de l'IRMf au repos

Les données de l'IRMf au repos ont été prétraitées en utilisant la toolbox *DPARSF* (Chao-Gan and Yu-Feng, 2010) et la toolbox *fMRI Data Analysis Toolkit REST* (Song et al., 2011), de *SPM8*.

Le prétraitement incluait les étapes suivantes : correction du décalage temporel (slice-timing), recalage par rapport au premier volume de la série temporelle. Les données ont été régressées pour les covariables des mouvements de la tête, matière blanche et LCR. Les données fonctionnelles de tous les sujets étaient normalisées dans un espace MNI commun et nous avons appliqué un lissage gaussien de 6 mm. Nous avons appliqué un filtre de bande passante 0.01–0.08 Hz pour éliminer les basses et hautes fréquences.

Les régions d'intérêt de Ch1-2 et Ch3-4 ont été définies comme graines pour tester les hypothèses. Nous avons extrait les décours temporels de ces régions et les avons introduit comme régresseurs dans un modèle linaire général. Ensuite nous avons appliqué les analyses statistiques afin de comparer les deux groupes.

7.3.6 Analyse statistique

Nous avons utilisé une ANCOVA pour comparer les variables de diffusion (FA, MD, AD et RD) et les probabilités de connexion dans les régions de Ch1-2, Ch3-4 et le fornix, entre les groupes (contrôles, Parkinson). Les corrélations de Pearson entre les variables de diffusion et les scores cliniques ont été calculées. Les valeurs de P ont été ajustées pour les comparaisons multiples en utilisant la méthode (FDR) pour l'ANCOVA [24] et le test de permutation pour les corrélations de Pearson [138].

Pour l'analyse statistique de la connectivité fonctionnelle, nous avons réalisé une ANOVA dans SPM avec deux niveaux (contrôles, Parkinson) pour évaluer la différence entre les groupes. Ensuite, nous avons effectué une régression pour rechercher des corrélations entre la connectivité (Ch1-2) et l'hippocampe, et la connectivité (Ch3-4) et le cortex et les mesures neuropsychologiques qui ont montré des effets spécifiques dans le groupe parkinsonien.

Nous avons appliqué un masque du cerveau sans le cervelet. Les clusters ont été considérés comme significatifs à $p < 0.05$ corrigés pour des comparaisons multiples en utilisant (FWE) et avec une taille de cluster minimale à 20 voxels (seuil de $p < 0.001$ non corrigé au niveau du voxel). Toutes les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant les covariables suivantes : âge, sexe, éducation, scores de dépression MADRS et Epworth.

7.4 Résultats

Les patients atteints de maladie de Parkinson présentaient une perte d'intégrité structurelle dans les noyaux Ch1-2 et Ch3-4 du noyau basal ainsi que dans le fornix caractérisée par une augmentation de MD, AD et RD dans Ch1-2 (Table 2) et une augmentation de MD et RD dans Ch3-4 (Table 2). Le fornix présentait une augmentation de MD (Table 2).

Les résultats de la tractographie ont montré que chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, la probabilité de connexion était diminuée entre Ch3-4 et le cortex associatif préfrontal, le cortex occipital et les régions péri-insulaires.

Il existait une baisse de la connectivité fonctionnelle entre Ch1-2 et l'hippocampe droit, les gyri temporaux supérieur, moyen et inférieur, et le gyrus fusiforme gauche, et entre Ch3-4 et le gyrus frontal inférieur droit et les thalamus droit et gauche.

Dans Ch1-2, il existait une corrélation négative entre les variations de MD, AD, et RD et la copie de la figure de Rey et entre les variations de MD et RD et le rappel libre total du test de rappel libre, rappel indicé 16 items (Table 5). Dans

Ch3-4, il existait une corrélation négative entre les scores au test de Stroop dénomination et les valeurs de MD, AD et RD et une corrélation positive entre les scores au TMT B-A et la RD (Table 5). Dans le fornix, la FA corrélait positivement avec le rappel libre total (Table 5). La probabilité de densité de connexion entre Ch1-2 et l'hippocampe ne corrélait pas avec les scores cliniques. La probabilité densité de connexion entre Ch3-4 et le cortex associatif préfrontal corrélait avec les scores au MMSE (r=0.42 ; p=0.001).

Les changements de connectivité fonctionnelle dans Ch1-2 corrélaient avec i) le rappel indicé immédiat dans les gyrus frontaux supérieur, moyen, inferieur, le gyrus cingulaire, le putamen et l'hippocampe ; ii) le rappel libre total dans le gyrus frontal supérieur ; iii) le rappel total dans le lobe pariétal inferieur ; et iv) la copie de la figure de Rey dans le gyrus occipital moyen, le gyrus frontal supéromédial et la région calcarine (Table 6).

Les changements de connectivité fonctionnelle dans Ch3-4 corrélaient avec les scores au MMSE dans les gyri frontaux moyen et supérieur, le gyrus cingulaire et le thalamus, avec les scores au test de Stroop dénomination dans l'aire motrice supplémentaire, le cortex prémoteur latéral, le gyrus postcentral, cortex pariétal supérieur et gyrus cingulaire (Table 6).

7.5 Conclusion

Dans ce travail, nous avons montré qu'il existait une atteinte des structures du cerveau basal antérieur et des anomalies de connectivité entre cette région et leurs structures cibles corticales chez des patients atteints de maladie de Parkinson non déments avec une durée d'évolution d'environ 9 ans. Nous avons également montré que ces anomalies étaient associées aux déficits cognitifs présentés par les patients et que ces déficits différaient selon que l'atteinte concernait le réseau Ch1-2 – hippocampique (corrélations avec les tests de mémoire et copie de la figure de Rey) ou le réseau Ch3-4 – cortex (corrélations avec les tests de cognition globale et les fonctions exécutives). Ces résultats confirment que ces deux régions du cerveau basal antérieur sont atteintes dans la maladie de Parkinson et suggèrent qu'elles contribuent de façon différente aux déficits cognitifs des patients. Des études longitudinales ultérieures permettront de déterminer si l'atteinte structurelle et fonctionnelle du cerveau basal antérieur est précoce chez les sujets à risque de maladie de Parkinson et si elle est associée à un risque plus élevé de démence.

7.6 Article

Contribution of basal forebrain damage to cognitive deficits in Parkinson's disease

Fatma Gargouri,[1,2] Cécile Gallea,[1,2,3] Marie Mongin,[1,2,3] Nadya Pyatigorskaya,[1,2,3,4] Romain Valabregue,[1,2] Marie Sarazin,[5] Lydia Yahia-Cherif,[1,2] Marie Vidailhet,[2,3,6] Stéphane Lehéricy[1,2,3,4]

[1] Institut du Cerveau et de la Moelle épinière – ICM, Centre de NeuroImagerie de Recherche – CENIR, Paris, France

[2] Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Inserm U1127, CNRS UMR 7225, Paris, France

[3] ICM Team Control of Normal and Abnormal Movement

[4] Service de neuroradiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France

[5] Service de Neurologie, Hôpital Saint Anne, Paris, France

[6] Département de Neurologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France

(*) Corresponding Author Contact Details:
Stephane Lehericy
CENIR, ICM, Hôpital Pitié-Salpêtrière
47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 PARIS Cedex 13, France
Telephone: +33 (0)1 57 27 41 39 / Fax: +33 (0)1 42 16 35 15
Email: stephane.lehericy@upmc.fr

Abstract

Cognitive deficits are frequently observed in patients with Parkinson's disease (PD). These deficits may result from damage in the cortex as well as in the brainstem dopaminergic, serotoninergic, noradrenergic, and basal forebrain cholinergic inputs to the cortex. Cholinergic inputs to the cortex mainly originate from the basal forebrain and are clustered in several regions, called Ch1 to Ch4, that project to the hippocampus (Ch1-2), the olfactory bulb (Ch3), and the cortex and amygdala (Ch4). In this study, we investigated changes in basal forebrain structural and functional connections and their role in cognitive deficits in patients with PD. We prospectively studied 52 non-demented patients with PD (Hoehn & Yahr 1-2) and 25 age-matched healthy controls using diffusion and resting state functional MRI. Firstly, PD patients had a loss of structural integrity within the Ch1-2 and Ch3-4 nuclei of the basal forebrain, as well as in the fornix. Secondly, tractography results showed that in PD patients, the probability of anatomical connection was decreased between Ch3-4 and the associative prefrontal cortex, occipital cortex and peri-insular regions. Thirdly, there was a reduction in functional connectivity between Ch1-2 and the bilateral hippocampi and parahippocampal gyri, the left middle and superior temporal gyri, and the left fusiform gyrus, and between Ch3-4 and the right inferior frontal gyrus and the right and left thalamus. In Ch1-2, loss of structural integrity and connectivity correlated with scores at the memory tests and the copy of Rey's figure whereas changes in Ch3-4 correlated with scores of global cognition and executive functions. This study highlights the association between deficits of different cholinergic nuclei of the basal forebrain and the extent of cognitive impairments in PD, before the development of dementia.

Introduction

Cognitive deficits are frequently observed in patients with Parkinson's disease (PD). After 10 years, approximately 75% of PD patients develop dementia (Benjamini and Hochberg, 1995; Aarsland et al., 2003; Litvan et al., 2011). The origin of cognitive dysfunction in PD is probably multifactorial in relation with damage of several neurotransmission systems, including dopaminergic, noradrenergic and cholinergic systems, as well as with cortical damage. A dual syndrome model has been proposed to explain cognitive deficits in PD (Kehagia et al., 2013), which postulate that dopaminergic deficits may result in fronto-striatal executive dysfunction whereas dementia may be a consequence of damage to other systems, including cholinergic and posterior cortical structures (Owen et al., 1993b; Owen et al., 1993a; Gonzalez-Redondo et al., 2014; Rektorova et al., 2014; Stoessl et al., 2014; Fereshtehnejad et al., 2017; Williams-Gray and Barker, 2017).

In the brain, there are two main types of cholinergic projection neurons located in the pedunculopontine nucleus, which innervates the thalamus, striatum, cerebellum, and brainstem, and in the basal forebrain, which innervates the cortex, the amygdala and the hippocampus. The basal forebrain is divided into different nuclei including the medial septal nucleus (Ch1), the nucleus of the vertical limb of the diagonal band (Ch2), the nucleus of the horizontal limb of the diagonal band (Ch3), and the nucleus basalis of Meynert (NBM or Ch4). These nuclei have distinct connections. Ch1 and Ch2 project to the hippocampus, Ch3 to the olfactory bulb, and Ch4 to associative cortical regions and the amygdala (Mesulam, 2013). Ch4 is further divided in smaller nuclei with different connections (Mesulam, 2013). The basal forebrain is difficult to delineate using MRI because it does not present precise anatomical borders. Several approaches have been proposed including simple thickness measurements of the substantia innominata on coronal T2-weighted images (Hanyu et al., 2002) or automated measurements using a mask of the structure derived from combined histology and post-mortem brain MRI (Kilimann et al., 2014).

In PD, histological studies have reported neuronal loss in the NBM as well as the presence of Lewy bodies and alpha-synuclein in this structure (Braak et al., 2003; Hall et al., 2014). Cell loss in the NBM and alpha-synuclein aggregation were greater in PD patients with dementia as compared with non-demented PD (Hall et al., 2014). Although no cell loss was observed in Ch1-2, Lewy pathology was present as well as reduced choline acetyltransferase (ChAT) activity in the output structure, the hippocampus (Hall et al., 2014). Cortical cholinergic deficit was observed using PET tracer of acetylcholinesterase activity in PD with dementia (Bohnen et al., 2003; Bohnen et al., 2015). The cognitive deficits in PD that may relate to cholinergic dysfunction affect visuospatial learning and

memory functions in tasks such as visual pattern and spatial recognition memory, visuospatial paired associative learning, visual simultaneous and delayed-matching-to sample tasks (Dubois et al., 1987; Sahakian et al., 1988; Lange et al., 1992; Owen et al., 1993b), as well as tests of attention and executive function (Bohnen et al., 2006), particularly in processes underlying the immediate registration of information (Cooper et al., 1992).

In this study, we further investigated the relationship between changes in the different nuclei of the basal forebrain and the type of cognitive deficits in non-demented PD patients. We first used diffusion MRI (dMRI) to quantify structural changes in the different nuclei of the basal forebrain from Ch1 to Ch4. Secondly we used diffusion-based tractography and resting state functional MRI (rsfMRI) to quantify changes in anatomical and functional connectivity respectively between Ch1-2 and the hippocampus via the fornix and between Ch3-4 and the cortex. Thirdly, we studied the relationships between cognitive evaluations and i) structural changes in the basal forebrain and ii) changes in anatomical and functional connectivity abnormalities between basal forebrain nuclei and their respective cortical connections.

Material and methods

Subjects

Clinical characteristics of the patients are presented in Table 1. Fifty-two PD patients with mild to moderate severity and 25 age- and gender-matched healthy volunteers (HV) were recruited in the Movement Disorders clinic of the Pitie-Salpetriere Hospital, between April 2010 and September 2012 (Nucleipark project). The exclusion criteria were any additional neurological disorder. All the subjects gave their written informed consent. The study was approved by the local ethics committee (CPP Paris VI, RCB: 2009-A00922-55).

Clinical and neuropsychological evaluation

The tests were performed in the "best-ON" condition. We assessed the UPDRS III. The neuropsychological assessment included the Mini-Mental State Examination (MMSE), Mattis Dementia Rating Scale (MDRS), Trail Making Test (TMT), the Stroop test, and the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT). Depression was evaluated with the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Sleepiness was evaluated with the Epworth scale. Results at neuropsychological testing are presented in Table 1.

Neuroimaging

Data acquisition

Images were acquired using a 3T Siemens TRIO 32-channel TIM system (Siemens, Erlangen, Germany) with a standard 12-channel head coil for signal reception. The MRI protocol included the following acquisitions: three-dimensional T1-weighted images (TR = 2200 ms, echo time TE = 2.9 ms, flip angle = 10°, 1mm isovoxel size); three-dimensional T2-weighted images (TR = 3000 ms, echo time TE = 300 ms, flip angle = 120°, 1mm isovoxel size); Diffusion MRI (dMRI) (60 directions with a b-value of 1000 s/mm^2 and three b0 images; 1.7mm isovoxel size), blood oxygen level dependent (BOLD) echo planar images for resting state functional imaging (rsfMRI) (TR = 2900 ms, TE = 30 ms; flip angle = 90°, 200 volumes; 3mm isovoxel size). During the rsfMRI acquisition, the participants kept their eyes closed and had to relax and remain awake. MRI was performed in the OFF condition (treatment withdrawal for 12 hours before the beginning of the acquisition).

Regions of Interest

Seed regions: Segmentation of Ch1-2 and Ch3-4

MRI segmentation of Ch1 to Ch4 regions was based on histological sections that were obtained in the frame of previous histological study (Lehericy et al., 1993). The histological procedure was performed as previously described (Lehericy et al., 1993). Briefly, the brains of four subjects with no history of neurological or psychiatric illness (mean age ± standard deviation = 88 ± 3 years) obtained at routine autopsy were included. Blocks of tissue containing the basal ganglia and the nucleus basalis fixed in parformaldehyde and picric acid, frozen in powdered dry ice, were cut into serial coronal sections (40 µm thick) on a freezing microtome. Sections taken at 720 µm intervals were stained using ChAT immunohistochemistry with a polyclonal antiserum against human ChAT as described in (Lehericy et al., 1993). Cholinergic structures included the septal nucleus (Ch1), the vertical limb of the diagonal band (Ch2), the horizontal limb of the diagonal band (Ch3), and the nucleus basalis of Meynert (Ch4) (Figure 1A).

Normalized masks of Ch1-2 and Ch3-4 were created by manual segmentation independently by two examiners in 10 healthy subjects using coronal 3D T1-weighted and T2-weighted images (Figure 1B). MRI segmentation of Ch1 to Ch4 regions was performed in the coronal plane by comparison with histological sections. Ch1 and Ch2 were segmented together because they were difficult to delineate one from another and they both project to the hippocampal complex (Mesulam, 2013). Similarly, Ch3 and Ch4 were segmented together as they were difficult to delineate one from another. The borders of Ch1-2 were defined as follows. The anterior part of Ch1-2 corresponded to

the lateral septal nucleus, dorsal to the parolfactive gyrus, ventral to the septum pellucidum, and medial to the striatum. At this level, the ventral striatum connected the caudate and putamen. The posterior limit of Ch1-2 was arbitrarily defined as the slice including the rostral border of the anterior commissure. Ch3-4 was located caudal to this level, ventral to the ventral striatum (rostrally) and the putamen/globus pallidus (caudally) and dorsal to the amygdala. The posterior limit of Ch3-4 was arbitrarily defined as the last slice containing the mammillary body and usually the first slice containing the hippocampus. The segmentation results are presented in Figure 1B and 1C. Dice and Jaccard scores between the two segmentations were then calculated. The values of the Dice and Jaccard scores were calculated for both Ch1-2 (Dice= 0.64; Jaccard =0.47) and Ch3-4 (Dice= 0.79; Jaccard=0.64) and were significant ($p<0.001$) indicating good inter-individual reproducibility of segmentations.

Target regions: Segmentation of the hippocampus, cortical and subcortical regions

For the resting state fMRI analysis, we defined target regions on the basis of the known anatomical connections of the basal forebrain, i.e. the hippocampus for Ch1 and Ch2, the cortex for Ch4 (Mesulam, 2013). We used the mask of the hippocampus extracted from the Montreal Neurological Institute (MNI) atlas, since all analyses were performed on the MNI space. For the diffusion analysis, we defined the hippocampus and the cortical regions from the Freesurfer parcellation (Fischl et al., 1999), since we performed the analysis on the native space. We defined eight cortical regions including the associative parietal, associative prefrontal, associative temporal, limbic, occipital, sensorimotor and peri-insular cortex, and sub-cortical nuclei (Figure 2, supplementary Table 1).

Diffusion MRI analysis

Data preprocessing for dMRI was performed by using standard pipeline (distortion correction with field MAP and motion and eddy-current with EDDY from FSL software, www.fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/eddy). The tensor metrics included fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), axial diffusivity (AD) and radial diffusivity (RD), and were computed by using dtifit tools from FSL. Within the Ch1-2 and Ch3-4 masks, we calculated the mean of each diffusion metric (FA, MD, AD and RD) by averaging individual values of each voxels contained within the masks.

We then studied basal forebrain structural connectivity using tractography. For Ch1-2 connections, we defined the fornix in each subject space. We performed probabilistic tractography based on the constrained spherical deconvolution with mrtrix software (http://www.mrtrix.org/). We generated

the fornix tracks by seeding from Ch1-2 to hippocampus (target). We converted these tracks into a density map and kept voxels containing more than two tracks to define the fornix mask. We further excluded voxels belonging to the CSF by using the CSF map obtained by segmenting the anatomical scan with spm_segment. There was no between-group difference in the volumes of the fornix masks (healthy volunteers = 1519 ± 623 mm^3, PD = 1324 ± 709 mm^3, t-test p=0.26).

For tractography-based connectivity, we used bedpostx and probtrackx tools, with standard options to create the density of probability carts between Ch1-2 and the hippocampus, and between Ch3-4 and the seven cortical masks and the subcortical mask. We intersected the track density map with each cortical mask and summed the number of fibers within the mask. We used the same statistical model to compare HV and PD for the density of probability.

Resting state fMRI analysis

Data preprocessing for fMRI was performed by using the toolboxes DPARSF (Chao-Gan and Yu-Feng, 2010) and fMRI Data Analysis Toolkit REST (Song et al., 2011), which were based on Statistical Parametric Mapping (SPM8). Preprocessing included slice timing: the functional images were interpolated in time to correct phase advance during volume acquisition, and realigned to the first image of each session. Nuisance covariates were regressed out individually (head movements, white matter and cerebrospinal fluid signals). The anatomical references and the realigned functional images of all subjects were normalized to a common standard space using the MNI template and smoothed with a 6-mm Gaussian filter. Spatial normalization was performed by using the standard EPI template from the MNI and DARTEL. Then, linear detrending and temporal bandpass (0.01–0.08 Hz) filtering were performed to remove low-frequency drifts and physiological high-frequency noise (Cordes et al., 2001).

Normalized masks of Ch1-2 and Ch3-4 were taken as seed ROIs to test our hypotheses. Time series were extracted from the seed ROIs and entered as regressors in a global linear model in SPM8 (first level analysis). Then we defined the second level by comparing group effect between HV and PD.

Statistical analysis

A one-way ANCOVA was conducted to compare diffusion variables (FA, MD, AD and RD) inside the fornix, Ch1-2 and Ch3-4, between the groups (HV, PD) while controlling for age, gender, education, scores at the MADRS and Epworth scales. Pearson correlations between diffusion variables and clinical scores were computed. P-values were adjusted for multiple testing using false

discovery rate (FDR) method for ANCOVA (Benjamini and Hochberg, 1995) and permutation test for Pearson correlations (Nichols and Holmes, 2002).

For rsfMRI functional connectivity analysis, we ran a one-way ANOVA with 2 levels (PD, HV) to evaluate the difference between the groups. Then, we ran a regression analysis to look for possible correlations between Ch1-2 – hippocampus connectivity, Ch3-4 – cortex connectivity, and the neuropsychological measures that showed specific effects in the PD group. We applied a mask of the brain without the cerebellum. Clusters were considered significant at $p<0.05$ corrected for multiple comparisons using family wise error (FWE) and with a minimum cluster size at 20 voxels (height threshold at $p <0.001$ uncorrected). All statistics were performed by using the following covariates: age, gender, education, scores at the MADRS and Epworth scales.

Results

Diffusion data analysis

In PD patients, MD, AD and RD increased in Ch1-2 (Table 2). MD and RD increased in Ch3-4 and there was a trend for AD. In the fornix, only AD was increased and there was a trend for MD (Table 2).

Connectivity analysis

Structural connectivity: Ch1-2 showed no significant changes in the probability of connection density with the hippocampus. Ch3-4 showed significant decrease in the probability of connection density with the associative prefrontal cortex, occipital cortex and peri-insular regions (Table 3).

Functional connectivity: PD patients showed reduced functional connectivity between Ch1-2 and bilateral hippocampi and parahippocampal gyri, the left fusiform gyrus and the left superior and middle temporal gyri (Figure 3, Table 4). PD patients showed reduced functional connectivity between Ch3-4 and the right inferior frontal area and bilateral thalamus (Figure 3, Table 4).

Correlation with cognitive functions

Diffusion changes in the basal forebrain in PD patients correlated with scores at several clinical tests. In Ch1-2, there were significant negative correlations between scores at the copy of

Rey Complex Figure and MD, AD and RD and between the Total Free Recall and MD and RD (Table 5).

In Ch3-4, there were significant negative correlations between scores at the Stroop denomination and MD, AD and RD and significant positive correlations between TMT B-A and RD (Table 5). In the fornix, FA correlated positively with the Total Free Recall (Table 5). The probability of connection density between Ch1-2 and the hippocampus did not correlate with scores at the clinical tests. The probability of connection density between Ch3-4 and the prefrontal associative cortex correlated with scores at the MMSE ($r=0.42$; $p=0.001$).

Functional connectivity changes in Ch1-2 correlated with i) Immediate Cued Recall in bilateral superior, inferior and superomedial frontal gyri, and cingulate gyrus, the left middle frontal gyrus, putamen and hippocampus; ii) Total Free Recall in the right superior frontal gyrus; iii) Total Recall in the left inferior parietal lobe; and iv) the copy of Rey complex figure in the left middle occipital, superomedial frontal gyrus and calcarine area (Table 6).

Functional connectivity changes in Ch3-4 correlated with scores at the MMSE in the right middle frontal gyrus, bilateral superior frontal gyri, the left middle cingulate gyri, and the right thalamus, and at the Stroop denomination test in the left supplementary motor area and lateral premotor cortex, bilateral postcentral and middle cingulate gyri, and the right superior parietal cortex (Table 6).

There was no other correlation with the tests of the Table 1.

Discussion

PD patients presented evidence of structural changes and abnormal structural and functional connectivity in the basal forebrain. Both Ch1-2 and Ch3-4 showed increased mean (MD) and radial diffusivity (RD) indicating the presence of altered microstructure. Ch1-2 presented reduced functional connectivity with the medial temporal lobe as well as abnormal diffusion measures in the fornix. In contrast, Ch3-4 presented reduced structural and functional connectivity with associative frontal, occipital, peri-insular areas and medial/pulvinar thalamus. Lastly, changes in diffusion measures and connectivity in Ch1-2 correlated with scores at the memory test (FCSRT) and the Copy of Rey's figure whereas changes in Ch3-4 correlated with scores of global cognition (MMSE) and executive functions (TMT B-A and Stroop test). This study highlights the association between changes in the different cholinergic basal forebrain nuclei and the extent of cognitive impairments

in PD, before the development of dementia.

Using diffusion MRI, we demonstrated in vivo that patients with mild to moderate PD present pathological changes in both Ch1-2 and Ch3-4 in the basal forebrain. These results are in line with previous postmortem histological and in vivo PET studies. Several histological studies have reported severe loss of cholinergic neurons in the basal forebrain neurons in Parkinson's disease (Dubois et al., 1983; Nakano and Hirano, 1984). Based on the presence of alpha-synuclein-immunopositive Lewy neurites and Lewy bodies, Braak et al. (2003) have proposed that the magnocellular nuclei of the basal forebrain are affected during stage 4 of Parkinson's disease (Braak et al., 2003). More recently using stereological analyses, cell loss and increase in alpha-synuclein immunoreactive Lewy bodies and neurites were reported in neurons of the Ch4 nucleus basalis of Meynert in PD with dementia as compared with non-demented PD along with a reduction in ChAT activity in the cortex (Hall et al., 2014). Although there was no significant cell loss in Ch1-2 in PD patients with dementia, an increased Lewy pathology and reduced ChAT activity in its output structure was observed in these patients (Hall et al., 2014). Using PET tracers of acetylcholinesterase activity, cortical cholinergic deficit was observed in the cortex as well as in the hippocampus in PD with dementia that was greater than in Alzheimer disease (Bohnen et al., 2003; Bohnen et al., 2015). The frequency of cortical cholinergic denervation increased with increasing cognitive impairment from 24.7% in the minimally affected group to 85.7% in the severely affected group (Bohnen et al., 2015).

Changes in structural and functional connectivity were observed between Ch1-2 and Ch3-4 and several cortical and subcortical regions that corresponded with the respective projection areas of these regions. In Ch1-2, reduced functional connectivity was observed with both hippocampi, in line with the known projections of this region (Mesulam et al., 1983), and the parahippocampal gyrus, which receives afferents from Ch2 although less than Ch4 (Mesulam et al., 1983). There was no significant functional connectivity between Ch1-2 and the cortex that receives afferents from Ch4, except for the left medial and inferior temporal lobe adjacent to the hippocampus (Mesulam et al., 1983), a finding that may be explained by indirect functional connections. Abnormal diffusion measures were observed in the fornix connecting Ch1-2 and the hippocampus (Mesulam et al., 1983). In contrast, Ch3-4 showed functional connectivity deficits with the frontal and thalamic areas, but not the hippocampi. Connectivity changes in the thalamus were unexpected as cholinergic thalamic afferents originate mostly from the pedunculopontine nucleus in the brainstem (Mesulam, 2013). However, the medial and pulvinar areas of the thalamus are connected to the associative cortical areas that receive afferents from Ch3-4. Therefore, it is possible that functional connectivity between Ch3-4 and the thalamus were indirect passing through polysynaptic pathways, as shown in

non human primate studies (Vincent et al., 2007).

Structural changes were clinically relevant as they correlated with cognitive dysfunction in PD patients. Correlations were observed with performances at tests of memory, visuospatial, executive functions as well and global cognition in line with previous behavioural (Dubois et al., 1987; Sahakian et al., 1988; Cooper et al., 1992; Lange et al., 1992; Owen et al., 1993b) and PET imaging studies (Bohnen et al., 2003; Bohnen et al., 2006; Bohnen et al., 2015). Cognitive deficits in PD that were related to cholinergic dysfunction were observed for visuospatial learning and memory tasks (including visual pattern and spatial recognition memory, visuospatial paired associative learning, simultaneous and visual delayed-matching-to sample tasks) (Dubois et al., 1987; Sahakian et al., 1988; Lange et al., 1992; Owen et al., 1993b), as well as tests of attention and executive function (TMT B-A, Stroop, WAIS-II digit span) (Bohnen et al., 2006), particularly in processes underlying the immediate registration of information (Cooper et al., 1992). The cognitive deficits that correlated with structural and functional changes of basal forebrain cholinergic circuits also agreed with those produced by anticholinergic drugs, which resulted in impairment in memory processes (the immediate registration of information during the Brown-Peterson short-term memory test and the associate learning subtest of the Wechsler memory test) (Cooper et al., 1992), and in the recognition of meaningless drawings (Dubois et al., 1987). Anticholinergic medication may thus result in deficits in immediate recall of information, possibly reflecting its influence upon processes of registration and short-term memory deficits (Cooper et al., 1992). Lastly, these changes were not modulated by dopaminergic therapy as L-DOPA withdrawal had no effect on tests of visual pattern and spatial recognition memory, visuospatial paired associative learning, simultaneous and visual delayed-matching-to sample tasks (Lange et al., 1992; Owen et al., 1993b). Here, we complement these findings by showing a double dissociation between Ch1-2, which correlated with memory and visuospatial tasks, and Ch3-4, which correlated with global and fronto-executive performances.

There are several limitations to this work. Firstly, the basal forebrain is a small structure whose boundaries are difficult to delineate using MRI. Here we relied on previous histological studies of our team to determine the boundaries of the different nuclei of the basal forebrain (Lehericy et al., 1993). In addition, two examiners performed segmentations independently with good reproducibility. Regions that were difficult to distinguished were analysed together (Ch1-2 and Ch3-4). Lastly, to ensure better reproducibility of the results, we used a normalized mask of Ch1-2 and Ch3-4 that was coregistered to images of each participant. Secondly, fMRI and DTI detect changes in brain structure and connectivity but the histological correlates of these changes are poorly understood and in particular they do not inform on the cholinergic nature of the

neurodegenerative changes. Therefore we cannot determine whether changes were only due to degeneration of cholinergic neurons in the basal forebrain or to other types of neurons in this region as well. Thirdly, the effects of dopaminergic medication on the functional changes observed here were not investigated.

Conclusion

We found evidence of structural damage and connectivity deficits with target cortical regions in the basal forebrain of PD patients. Cognitive deficits associated with basal forebrain damage differed between Ch1-2 – hippocampal network (memory tests and the copy of Rey's figure) and Ch3-4 – cortical network (global cognition and executive functions). These results confirm that these two basal forebrain regions are affected in PD and further suggest that they contribute differently to the cognitive impairment in PD. Further longitudinal study will determine whether the extent of structural and functional alterations in the basal forebrain cholinergic nuclei is associated with increased risk of dementia in PD.

Acknowledgements. This work was supported by grants from ANR Nucleipark, DHOS-Inserm, France Parkinson, Ecole des NeuroSciences de Paris (ENP), Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), and the Investissements d'Avenir, IAIHU-06 (Paris Institute of Neurosciences – IHU), ANR-11-INBS-0006, Fondation d'Entreprise EDF, and the Fondation Thérèse and René Planiol pour l'étude du Cerveau. We thank E.C. Hirsch, C. Duyckaerts, and Y. Agid for providing the histological material.

References

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P (2003) Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. Archives of neurology 60:387-392.

Benjamini Y, Hochberg Y (1995) Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. J R Stat Soc Ser B Methodol 57:289–300.

Bohnen NI, Albin RL, Muller ML, Petrou M, Kotagal V, Koeppe RA, Scott PJ, Frey KA (2015) Frequency of cholinergic and caudate nucleus dopaminergic deficits across the predemented cognitive spectrum of Parkinson disease and evidence of interaction effects. JAMA neurology 72:194-200.

Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, Mathis CA, Moore RY, DeKosky ST (2003) Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. Archives of neurology 60:1745-1748.

Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivanco LS, Lopresti BJ, Constantine GM, Mathis Ch A, Davis JG, Moore RY, Dekosky ST (2006) Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. Journal of neurology 253:242-247.

Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiology of aging 24:197-211.

Chao-Gan Y, Yu-Feng Z (2010) DPARSF: A MATLAB Toolbox for "Pipeline" Data Analysis of Resting-State fMRI. Front Syst Neurosci 4:13.

Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, Jordan N, Tidswell P, Sullivan EV (1992) Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. Brain : a journal of neurology 115 (Pt 6):1701-1725.

Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Carew JD, Turski PA, Moritz CH, Quigley MA, Meyerand ME (2001) Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. AJNR American journal of neuroradiology 22:1326-1333.

Dubois B, Ruberg M, Javoy-Agid F, Ploska A, Agid Y (1983) A subcortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease. Brain research 288:213-218.

Dubois B, Danze F, Pillon B, Cusimano G, Lhermitte F, Agid Y (1987) Cholinergic-dependent cognitive deficits in Parkinson's disease. Annals of neurology 22:26-30.

Fereshtehnejad SM, Zeighami Y, Dagher A, Postuma RB (2017) Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. Brain : a journal of neurology 140:1959-1976.

Fischl B, Sereno MI, Dale AM (1999) Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. NeuroImage 9:195-207.

Gonzalez-Redondo R, Garcia-Garcia D, Clavero P, Gasca-Salas C, Garcia-Eulate R, Zubieta JL, Arbizu J, Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC (2014) Grey matter hypometabolism and atrophy in Parkinson's disease with cognitive impairment: a two-step process. Brain : a journal of neurology 137:2356-2367.

Hall H, Reyes S, Landeck N, Bye C, Leanza G, Double K, Thompson L, Halliday G, Kirik D (2014) Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. Brain : a journal of neurology 137:2493-2508.

Hanyu H, Asano T, Sakurai H, Tanaka Y, Takasaki M, Abe K (2002) MR analysis of the substantia innominata in normal aging, Alzheimer disease, and other types of dementia. AJNR American journal of neuroradiology 23:27-32.

Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW (2013) Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. Neurodegener Dis 11:79-92.

Kilimann I, Grothe M, Heinsen H, Alho EJ, Grinberg L, Amaro E, Jr., Dos Santos GA, da Silva RE, Mitchell AJ, Frisoni GB, Bokde AL, Fellgiebel A, Filippi M, Hampel H, Kloppel S, Teipel SJ (2014) Subregional basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease: a multicenter study. J Alzheimers Dis 40:687-700.

Lange KW, Robbins TW, Marsden CD, James M, Owen AM, Paul GM (1992) L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. Psychopharmacology (Berl) 107:394-404.

Lehericy S, Hirsch EC, Cervera-Pierot P, Hersh LB, Bakchine S, Piette F, Duyckaerts C, Hauw JJ, Javoy-Agid F, Agid Y (1993) Heterogeneity and selectivity of the degeneration of cholinergic neurons in the basal forebrain of patients with Alzheimer's disease. The Journal of comparative neurology 330:15-31.

Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, Rodriguez-Oroz MC, Troster AI, Weintraub D (2011) MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 26:1814-1824.

Mesulam MM (2013) Cholinergic circuitry of the human nucleus basalis and its fate in Alzheimer's disease. The Journal of comparative neurology 521:4124-4144.

Mesulam MM, Mufson EJ, Levey AI, Wainer BH (1983) Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. The Journal of comparative neurology 214:170-197.

Nakano I, Hirano A (1984) Parkinson's disease: neuron loss in the nucleus basalis without concomitant Alzheimer's disease. Annals of neurology 15:415-418.

Nichols TE, Holmes AP (2002) Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. Human brain mapping 15:1-25.

Owen AM, Roberts AC, Hodges JR, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW (1993a) Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. Brain : a journal of neurology 116 (Pt 5):1159-1175.

Owen AM, Beksinska M, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, Sahakian BJ, Robbins TW (1993b) Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease. Neuropsychologia 31:627-644.

Rektorova I, Biundo R, Marecek R, Weis L, Aarsland D, Antonini A (2014) Grey matter changes in cognitively impaired Parkinson's disease patients. PloS one 9:e85595.

Sahakian BJ, Morris RG, Evenden JL, Heald A, Levy R, Philpot M, Robbins TW (1988) A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. Brain : a journal of neurology 111 (Pt 3):695-718.

Song XW, Dong ZY, Long XY, Li SF, Zuo XN, Zhu CZ, He Y, Yan CG, Zang YF (2011) REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. PloS one 6:e25031.

Stoessl AJ, Lehericy S, Strafella AP (2014) Imaging insights into basal ganglia function, Parkinson's disease, and dystonia. Lancet 384:532-544.

Vincent JL, Patel GH, Fox MD, Snyder AZ, Baker JT, Van Essen DC, Zempel JM, Snyder LH, Corbetta M, Raichle ME (2007) Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. Nature 447:83-86.

Williams-Gray CH, Barker RA (2017) Parkinson disease: Defining PD subtypes - a step toward personalized management? Nature reviews Neurology 13:454-455.

Table 1: Demographical, clinical, and neuropsychological data

	HV	PD	P-value
Demographic data			
Number of subjects	25	52	
Males/females	13/12	37/15	0.05*
Age (years)	59.8 ± 8.0	60.6 ± 8.8	0.71
Disease duration	-	8.7 ± 3.5	
Education	5.68 ± 1.49	5.19 ± 1.55	0.19
Motor clinical data			
Hoehn and Yahr stage (0–5)	-	1.88 ± 0.63	
UPDRS III ("best-on" condition) (0–108)	0.6 ± 0.1	16.4 ± 8.8	**<0.001**
Daily equivalent dose of levodopa, mg			
Neuropsychological tests			
Mattis Dementia Rating Scale (0–144)	140.0 ± 2.6	136.0 ± 9.4	0.12
Mini-Mental State Evaluation (0–30)	28.7 ± 1.1	27.8 ± 1.8	**0.02**
Montgomery Asberg Depression Rating	4.32 ± 4.25	9.00 ± 5.47	**<0.001**
Epworth scale	4.52 ± 3.00	8.73 ± 5.07	**<0.001**
Free and Cued Selective Reminding Test			
Immediate free recall /16	15.6 ± 0.7	14.5 ± 1.7	**<0.001**
Total free recall /48	33.1 ± 4.9	28.2 ± 6.8	**<0.01**
Total recall /48	47.2 ± 1.4	45.2 ± 3.1	**<0.01**
Delayed free recall /16	12.5 ± 2.1	11.1 ± 3.2	**0.03**
Delayed total recall /16	15.8 ± 0.6	15.4 ± 1.1	0.05
WAIS III			
Code	67.8 ± 13.7	51.6 ± 13.5	**<0.001**
Letter Number	9.8 ± 3.4	8.5 ± 3.0	0.07
Trail-Making Test B-A	43.3 ± 32.6	55.9 ± 35.4	0.12
Stroop			
Denomination	76.2 ± 15.0	66.4 ± 10.6	**<0.01**
Reading	99.5 ± 14.5	92.1 ± 14.7	**0.04**
Interference	40.0 ± 6.1	35.5 ± 9.8	**0.03**
Rey figure			
Recall	34.9 ± 1.3	34.1 ± 2.5	0.14
Copy	18.4 ± 4.5	19.7 ± 4.9	0.63

Groups were compared using t-test except Chi2, Significant p-value are indicated in bold

Significant p-value are indicated in bold.

Table 2. Diffusion changes in the basal forebrain and fornix

	Diffusion measure	Healthy volunteers	PD patients	ANCOVA p-value
Fornix	**FA**	0.213 ± 0.036	0.212 ± 0.037	0.527
	MD	0.961 ± 0.086	1.025 ± 0.109	0.077
	AD	1.151 ± 0.089	1.214 ± 0.105	**0.040**
	RD	0.870 ± 0.085	0.924 ± 0.113	0.151
Ch1-2	**FA**	0.171 ± 0.022	0.168 ± 0.021	0.876
	MD	0.796 ± 0.080	0.853 ± 0.081	**0.029**
	AD	0.915 ± 0.091	0.977 ± 0.080	**0.029**
	RD	0.737 ± 0.076	0.790 ± 0.081	**0.022**
Ch3-4	**FA**	0.210 ± 0.026	0.202 ± 0.025	0.367
	MD	0.744 ± 0.089	0.805 ± 0.082	**0.034**
	AD	0.875 ± 0.103	0.948 ± 0.083	0.053
	RD	0.678 ± 0.083	0.735 ± 0.084	**0.034**

Abbreviations. AD, axial diffusivity; FA, fractional anisotropy; MD, diffusivity; RD radial diffusivity. Values are in $mm.s^{-2} \times 10^{-3}$. Significant differences are indicated in bold.

Table 3. Density of connections of Ch1-2 and the hippocampus and Ch3-4 with the cortical and subcortical regions

Mask	Healthy volunteers	PD patients	ANCOVA p-value
Ch1-2 – hippocampus			
Hippocampus	16.19 ± 7.67	15.16 ± 3.31	0.511
Ch3-4 – cortical and subcortical regions			
Associative Parietal	1935.51 ± 2411.92	1138.04 ± 1488.99	0.107
Associative Prefrontal	116.96 ± 286.61	20.79 ± 28.48	**0.023**
Associative Temporal	2669.47 ± 2878.61	1846.82 ± 1738.87	0.065
Limbic	2270.49 ± 1704.65	2311.32 ± 1413.99	0.498
Occipital	853.87 ± 1247.79	388.24 ± 485.25	**0.027**
Sensorimotor	139.67 ± 239.42	105.08 ± 125.61	0.600
Sub-cortical	2158.63 ± 2055.27	1847.33 ± 1262.19	0.316
Peri-insular cortex	548.24 ± 959.86	156.05 ± 166.69	**0.016**

Cortical and subcortical regions defined using Freesurfer software. Values x 10^3. Significant differences are indicated in bold.

Table 4. Coordinates of regions showing reduced functional connectivity with Ch1-2 and Ch3-4

ROI	Side	BA	MNI coordinates			Cluster size	T-score
			x	y	z		
Ch1-2							
Hippocampus	R		27	-36	3	50	5.46
	L		-21	-33	-6	31	4.05
Parahippocampal gyrus	R		30	-42	-6	50	4.28
	L		-18	-36	-15	31	4.49
Middle temporal gyrus	L		-42	-9	-15	33	4.97
Superior temporal gyrus	L		-45	9	-21	33	4.35
Fusiform gyrus	L		-24	-30	-24	57	4.68
Ch3-4							
Inferior frontal area	R		51	3	3	29	5.60
Thalamus	R		9	-27	0	22	4.38
	L		-9	-27	3	38	4.75

BA is Brodmann area

Table 5. Correlations between diffusion measures in the basal forebrain and scores at neuropsychological tests

Region	Test	Diffusion	Correlation (r)	P-value
Ch1-2				
	Total Free Recall			
		MD	-0,28	0.04
		RD	-0.28	0.04
	Copy of Rey figure			
		MD	-0.37	0.01
		AD	-0.35	0.01
		RD	-0.32	0.01
Ch3-4				
	Stroop denomination			
		MD	-0.32	0.02
		AD	-0.31	0.03
		RD	-0.32	0.02
	TMT B-A			
		RD	0.28	0.04
Fornix				
	Total Free Recall			
		FA	0.29	0.04

Abbreviations. AD: axial diffusivity, MD: mean diffusivity, RD: radial diffusivity, TMT B-A: trail making test B-A.

Table 6. Correlations between basal forebrain functional connectivity and scores at neuropsychological tests

	Test	Region	Side	BA	MNI coordinates			T-score	Correlation (r)	P-value
					x	y	z			
Ch1-2										
	Immediate cued recall									
		Superior frontal gyrus	R	10	18	60	18	5.48	0.52	<0.001
			L	10	-21	48	21	5.08	0.47	<0.001
		Middle frontal gyrus	L	46	-42	39	18	7.30	0.64	<0.001
		Inferior frontal gyrus	R	9	51	30	21	6.17	0.51	<0.001
			L	47	-42	33	-6	6.05	0.57	<0.001
		Superomedial frontal gyrus	R	10	9	57	0	5.66	0.48	<0.001
			L	10	-3	60	15	5.41	0.51	<0.001
		Anterior cingulate gyrus	R	32	3	39	9	4.50	0.43	0.001
			L	32	-12	27	27	5.14	0.48	<0.001
		Hippocampus	L		-27	-21	-18	5.39	0.51	<0.001
		Putamen	L		-27	12	6	5.45	0.49	<0.001
	Total free recall									
		Superior frontal gyrus	R	9	18	42	30	4.32	0.36	0.008
	Total recall									
		Inferior parietal cortex	L	40	-48	-15	15	4.75	0.43	0.001
	Copy of Rey figure									
		Middle occipital gyrus	L	18	-30	-93	12	6.70	0.53	<0.001
		Superomedial frontal gyrus	L	9	-6	48	30	5.27	0.43	0.001
		Calcarine area	L	17	3	-90	-3	4.64	0.41	0.003
Ch3-4										
	MMSE									
		Middle frontal gyrus	R	10	30	51	27	6.08	0.52	<0.001
		Superior frontal gyrus	R	9	15	51	39	5.21	0.46	<0.001
			L	9	-21	48	33	4.71	0.44	0.001
		Middle cingulate gyrus	L	24	0	-18	42	4.72	0.48	<0.001
		Thalamus	R		12	-24	12	4.36	0.45	<0.001
	Stroop denomination									
		Supplementary motor area	L	6	-6	-3	72	4.87	0,42	0.002
		Lateral premotor cortex	L	6	-18	-21	63	5.33	0.39	0.004
		Postcentral gyrus	R	1-3	51	-21	54	4.69	0.40	0.004
			L		-39	-30	54	5.28	0.41	0.002
		Superior parietal cortex	R	7	27	-48	69	5.13	0.41	0.002
		Middle cingulate gyrus	R	24	6	-15	51	5.25	0.39	0.004
			L	24	-9	-21	42	4.81	0.39	0.004

Figure legends

Figure 1. A) ChAT-stained coronal sections of the basal forebrain of one subject at the level of the septal nucleus (Ch1) and vertical limb of the diagonal band (Ch2), Ch3 and Ch4. Scale bar = 3 mm and applies to A and B. B) Coronal view of Ch1-2 (purple) and Ch3-4 (light blue) regions of interest superimposed on coronal T1-weighted MNI template image. C) Three-dimensional representation of the regions of interest on a multiplanar view of the MNI template. Abbreviations. AC, anterior commissure, ChAT, choline acetyltransferase, Ch4am/al: anteromedial and anterolateral parts of Ch4, Ch4ai: anterointermediate part of Ch4, Ch4id/iv: intermediodorsal and intermediolateral parts of Ch4, GP: globus pallidus, GPv: ventral pallidum, IC, internal capsule, Pu: Putamen, SN: septal nuclei, OT: optic tract.

Figure 2. A) Freesurfer segmentation of the cortical and subcortical areas, B) the fornix tractography and C) the fornix mask.

Figure 3. Results of the functional connectivity analysis. PD patients showed reduced functional connectivity A) between Ch1-2 and the hippocampus, the parahippocampal gyrus, the middle and superior temporal gyri and the fusiform gyrus, and B) between Ch3-4 and the inferior frontal and the thalamus. Cluster significant at $p<0.05$, FWE corrected for multiple comparisons, left is left. C shows the contrast estimates for Ch1-2 – hippocampus connectivity and D shows the contrast estimates for Ch3-4 – inferior frontal area connectivity, respectively. Abbreviations. HV healthy volunteers, L: left, MTG: middle temporal gyrus, STG: superior temporal gyrus, PD: Parkinson's disease, PHG: parahippocampal gyrus, R: right.

Figure 1

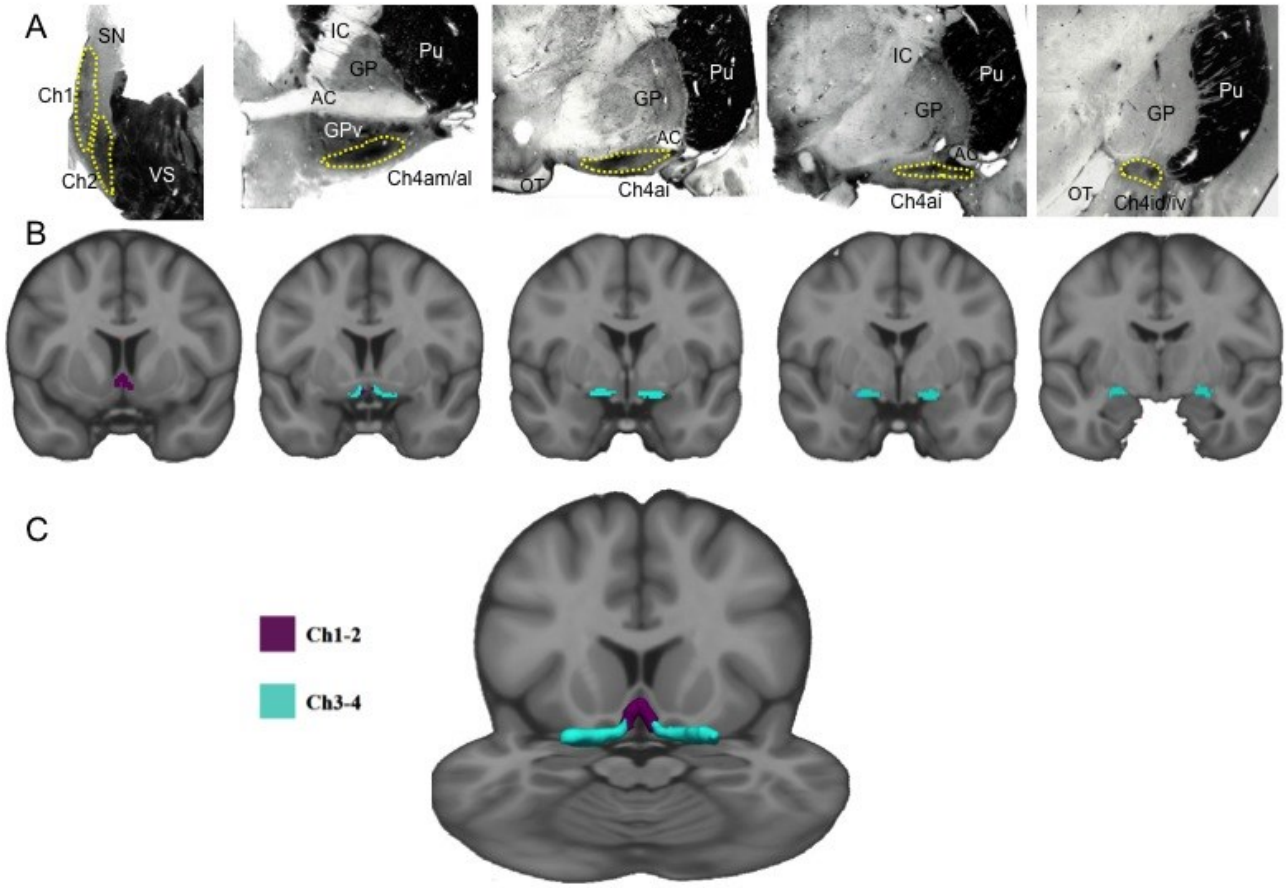


Figure 2

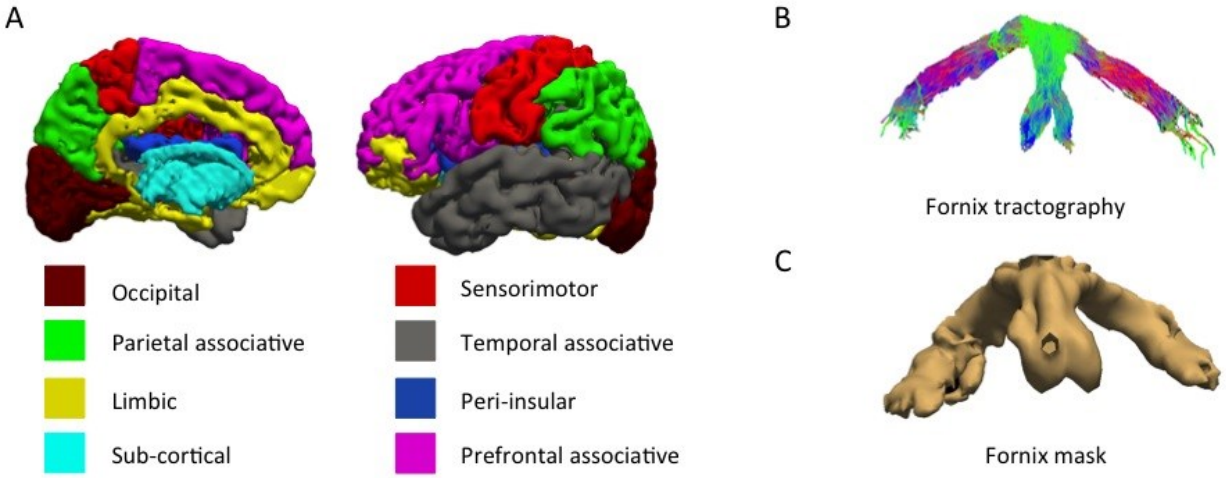
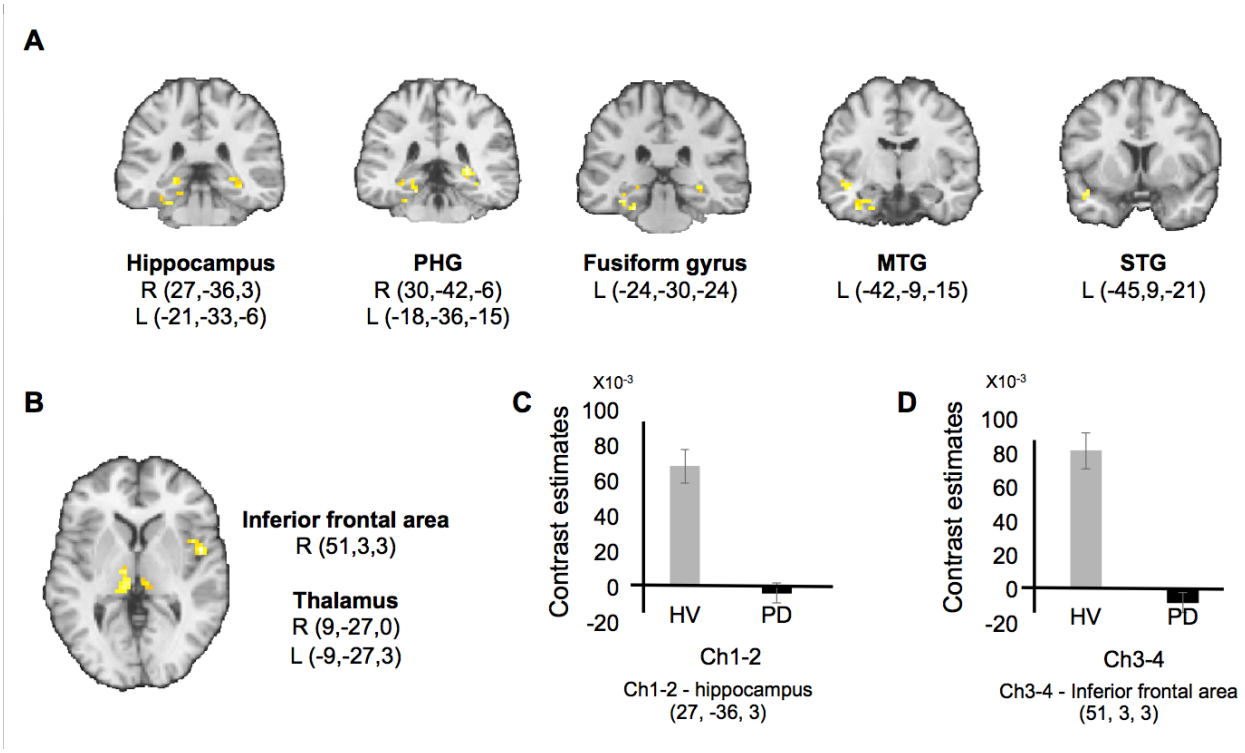

A
Occipital
Parietal associative
Limbic
Sub-cortical
Sensorimotor
Temporal associative
Peri-insular
Prefrontal associative
B
Fornix tractography
C
Fornix mask

Figure 3


A
Hippocampus
R (27,-36,3)
L (-21,-33,-6)
PHG
R (30,-42,-6)
L (-18,-36,-15)
Fusiform gyrus
L (-24,-30,-24)
MTG
L (-42,-9,-15)
STG
L (-45,9,-21)
B
Inferior frontal area
R (51,3,3)
Thalamus
R (9,-27,0)
L (-9,-27,3)
C
X10-3
Contrast estimates
100
80
60
40
20
0
-20
HV
PD
Ch1-2
Ch1-2 - hippocampus
(27, -36, 3)
D
X10-3
Contrast estimates
100
80
60
40
20
0
-20
HV
PD
Ch3-4
Ch3-4 - Inferior frontal area
(51, 3, 3)

PART 3

Conclusions et perspectives

Conclusions et perspectives

L'objectif principal de ce travail de thèse était centré autour de deux axes principaux. Dans un premier temps, sur un plan méthodologique nous avons évalué l'influence du choix des étapes de prétraitement sur les mesures de connectivité fonctionnelle de la théorie des graphes.

Puis, nous avons utilisé cette technique pour étudier les anomalies de connectivité fonctionnelle cérébrale dans deux pathologies du mouvement, la maladie de Huntington et la maladie de Parkinson. Pour cela, nous avons utilisé d'une part la théorie des graphes et d'autre part l'approche par graine. Nous avons également cherché à étudier comment à partir des images de l'IRMf au repos, nous pouvons analyser les liens d'une région spécifique avec les fonctions cérébrales. Enfin, nous avons cherché à déterminer si la connectivité fonctionnelle cérébrale pouvait fournir des biomarqueurs longitudinaux dans les essais cliniques.

Avant de présenter les différentes méthodes développées dans le cadre de cette thèse, nous avons dû dans un premier temps introduire les principes de l'imagerie par résonance magnétique et l'IRM fonctionnelle. Ensuite, nous avons présenté les différentes méthodes d'analyse de la connectivité fonctionnelle. Finalement, nous avons expliqué les trois études de recherche. La première étude portait sur l'influence des étapes de prétraitement sur les mesures de la théorie des graphes. Dans le second projet, nous avons évalué les changements de l'organisation fonctionnelle des réseaux sensorimoteurs, associatifs

et limbiques entre le cortex et les ganglions de la base chez les patients atteints de maladie de Huntington et des sujets présymptomatiques porteurs de mutations suivis une période de 2 ans en utilisant l'IRMf au repos et la théorie des graphes. Dans la troisième étude, nous avons étudié les changements des connexions structurelles et fonctionnelles du cerveau basal antérieur et son rôle dans les déficits cognitifs chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Pour chaque étude de recherche, nous avons présenté, une synthèse bibliographique des travaux précédents et des principaux outils que nous avons utilisés.

Article 1 : The influence of preprocessing pipelines on quality and graph theory measures using resting state fMRI data Le prétraitement est une étape primordiale dans l'analyse des images IRMf au repos. Comme nous l'avons défini dans l'introduction, le signal BOLD se caractérise par de faibles fluctuations. Ce signal est très sensible aux artefacts. Nous avons remarqué que dans la littérature il y a une grande variété de méthodes de prétraitement et ordre d'application. Nous avons donc voulu d'une part évaluer l'influence des étapes standards des mesures sur les graphes et d'autre part étudier l'influence de ces étapes de prétraitement et leur ordre d'application, sur la connectivité fonctionnelle.

Contributions Pour cela nous avons appliqué les étapes standards à savoir : correction du décalage temporel, réalignement, lissage, filtrage et la méthode *tCompCor* [23]. Nous avons défini 12 stratégies tout en combinant les différentes possibilités entre ces étapes de prétraitement. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à l'influence de ces stratégies sur les mesures de l'efficacité locale **el** et l'efficacité globale **eg**. En résultats, nous avons montré que dans l'ensemble, nous avons trouvé que les stratégies **csr** (où nous avons appliqué le réalignement, lissage et tCompCor comme une étape finale) et **scr** (où nous avons appliqué le réalignement, tCompCor et le lissage comme une étape finale) avaient les valeurs moyennes les plus élevées de l'efficacité globale. Cependant, nous avons trouvé que la stratégie **fscr** (où nous avons appliqué le réalignement, tCompCor, le lissage et le filtrage comme une étape finale), avait les valeurs moyennes les plus élevées de l'efficacité locale.

Perspectives Dans notre étude, nous avons montré que le choix et l'ordre des étapes de prétraitement ont eu un impact sur les mesures de la théorie des graphes. Ces stratégies peuvent ne pas être suffisantes si nous utilisons une autre méthode pour analyser les données. Le contrôle de la qualité de l'IRMf au repos est une étape cruciale mais qui reste insuffisamment quantifié. Dans

notre étude, nous nous sommes intéressés à un ensemble d'étape de prétraitement, dont nous avons étudié l'impact de leur ordre d'application sur les mesures de la théorie des graphes. Plusieurs autres combinaisons de ces étapes restent à étudier et qui pourraient donner de meilleurs résultats.

Article 2 : Longitudinal Changes in Functional Connectivity of Cortico-Basal Ganglia Networks in Manifests and Premanifest Huntington's Disease Il a été démontré que les changements cliniques observés dans la maladie de Huntington sont liés aux changements structurels cérébraux. L'hétérogénéité des symptômes de la maladie de Huntington (HD) est suggérée par le dysfonctionnement de différents circuits de cortico-sous corticaux, ce qui est probablement dû à une perte neuronale dans le cortex et les ganglions de la base et des connexions anormales dans les réseaux entre le cortex et les ganglions de la base. Seules deux études longitudinales ont étudié les sujets de présymptomatiques et ont évalué l'utilité potentielle de l'IRMf au repos comme biomarqueur de la progression de la maladie [139, 173]. Ces deux études n'ont pas trouvé de changements significatifs dans la connectivité sur un an [173] ou une période de trois ans [139].

Contributions Dans notre travail de thèse, nous avons évalué les changements longitudinaux de l'organisation fonctionnelle des réseaux sensorimoteur, associatif et limbique cortex - des ganglions de la base chez les patients présymptomatiques et les patients atteints de maladie de Huntington, tout en les comparant aux témoins et en utilisant l'IRMf au repos et la théorie des graphes sur une période de 2 ans. Nous avons aussi comparé les anomalies fonctionnelles avec les changements structurels dans les ganglions de base de ces sujets en calculant les corrélations de Pearson entre les volumes et les métriques de la théorie des graphes des ganglions de la base. Nous avons également étudié si des nœuds ou des circuits fonctionnels spécifiques contribuaient à la sévérité et à la variabilité de l'état clinique. Nous avons montré que les sujets présymptomatiques se caractérisaient par une perte progressive des Hubs et que les patients présentaient des anomalies plus marquées avec une tendance à présenter une topologie de réseau aléatoire. Les anomalies prédominaient des les circuits sensorimoteurs et associatifs. Enfin, il n'existait pas de changements significatifs longitudinaux des mesures sur les graphes.

Perspectives Il est apparu que les mesures de connectivité fonctionnelle ne paraissaient pas être de bons biomarqueurs pour quantifier la progression de la maladie de Huntington à l'aide de la théorie des graphes. Il sera important de déterminer si ce résultat ne concerne que la maladie de Huntington ou bien

est une caractéristique retrouvée pour d'autres maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson.

Article 3 : Contribution of basal forebrain damage to cognitive deficits in Parkinson's disease Dans ce travail, nous avons étudié l'atteinte des connexions structurelles et fonctionnelles du cerveau basal antérieur et son rôle dans les déficits cognitifs chez les patients atteints de Parkinson.

Contributions Dans cette étude, nous avons utilisé l'IRM de diffusion tractographique et l'IRM fonctionnelle au repos pour quantifier les changements de connectivité anatomique et fonctionnelle respectivement entre Ch1-2 et l'hippocampe via le fornix et entre Ch3-4 et le cortex. Enfin, nous avons étudié les relations entre les performances cognitives et i) les changements structurels dans le cerveau antérieur basal et ii) les anomalies de connectivité anatomique et fonctionnelle entre les noyaux basaux antérieurs et leurs connexions corticales respectives. Pour cela, nous avons calculé les corrélations entre les paramètres de connectivité et les performances cliniques. Dans ce travail, nous avons confirmé l'atteinte des structures du cerveau basal antérieur et précisé le lien qui existait entre cette atteinte et les déficits cognitifs présenté par les patients.

Perspectives Dans ce travail, l'IRMf au repos couplée à l'IRM de diffusion est apparue comme une bonne méthode d'étude de l'atteinte d'une région cérébrale et de ses liens avec les déficits cliniques. Cette méthode pourra donc être appliquée à l'étude des sujets présymptomatiques afin de déterminer si l'atteinte structurelle et fonctionnelle de cette région est précoce et si elle est associée à un risque plus élevé de démence.

4

PART

Annexe

A

Organisation structurelle et fonctionnelle du cerveau

La compréhension de ce travail de thèse nécessite une connaissance de base de l'anatomie cérébrale et en particulier du fonctionnement des noyaux gris centraux et des connexions qui les relient entre eux et au cortex cérébral. Dans ce chapitre, nous décrirons d'abord la constitution tissulaire cérébrale d'un point de vue histologique. Nous décrirons par la suite les différents tissus du cerveau : substance blanche et substance grise. Nous nous focaliserons surtout sur la substance grise qui compose les noyaux gris et le cortex. Les différents modèles de connexions entre les noyaux gris et le cortex seront aussi détaillés.

Organisation de ce chapitre : Ce chapitre est organisé comme suit. D'abord une brève description de l'anatomie cérébrale. Ensuite nous détaillons l'organisation de la substance grise et la substance blanche. Nous expliquons les structures profondes du cerveau. A la fin, nous présentons les connexions des boucles cortico-sous corticale et leur parcellisation en les territoires fonctionnels.

A.1 Organisation fonctionnelle du cerveau :

Le système nerveux est un système complexe permettant les interactions entre l'organisme et son environnement, en captant, intégrant et émettant l'information.
Il est constitué en trois parties :

- le système nerveux périphérique constitué de nerfs, subdivisés en deux catégories fonctionnelles : les efférences (issues du tronc cérébral) et les afférences (issues de la moelle épinière).

- le système nerveux végétatif, également constitué de nerfs, ainsi que de ganglions, contribue à l'équilibre de l'organisme en régulant les fonctions vitales (comme la digestion, la respiration et la sécrétion d'hormones).
- le système nerveux central, situé dans les cavités osseuses et entouré de membranes, appelées méninges. Il est constitué de deux sous-parties : l'encéphale et la moelle épinière. L'encéphale est la partie du système nerveux central contenue dans la boîte crânienne, elle comprend le tronc cérébral (prolongement de la moelle épinière, située à l'intérieur de la colonne vertébrale et contrôlant l'activité du cœur et des poumons), le cervelet (correspondant à la partie située immédiatement sous le cerveau et en arrière du tronc cérébral, permettant la coordination des mouvements du corps) et le cerveau.

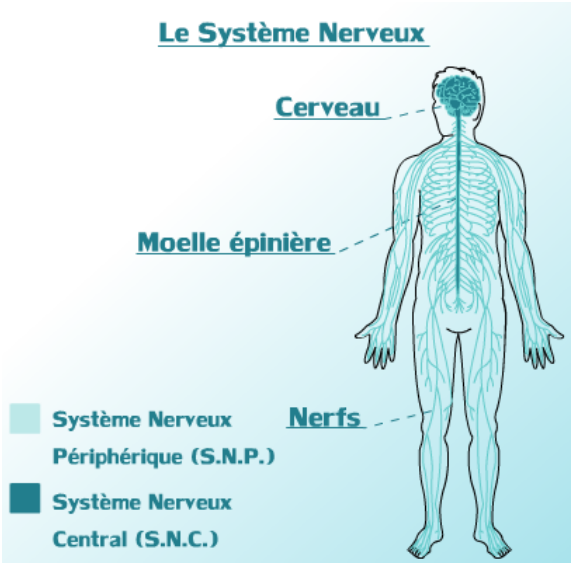


FIGURE A.1 – Système nerveux humain. source https ://fr.wikipedia.org/wiki/Systèmenerveux

A.1.1 Neuro-anatomie

Le cerveau constitue la plus grande partie du système nerveux central. Il est l'unité de traitement majeur du système nerveux. Le cerveau est constitué de deux hémisphères qui sont réunis par le diencéphale et le corps calleux. Il repose sur le cervelet et est séparé de celui-ci par la tente du cervelet. Chaque hémisphère cérébral contrôle la moitié du corps se trouvant du côté opposé. Il contient de nombreux plis ou circonvolutions appelés gyri entre lesquels se

trouvent des creux appelés sillons. Les sillons les plus profonds s'appellent scissures. Ils délimitent les quatre lobes de chaque hémisphère cérébral : le lobe frontal, le lobe pariétal, le lobe temporal, le lobe occipital et le lobe limbique. Le cerveau baigne dans un liquide céphalo-rachidien qui permet de le nourrir et de le protéger. Le cerveau se compose d'un cortex, formé de neurones constituant la matière grise et la matière blanche comprenant les fibres reliant les différentes parties du cerveau et de la moelle épinière.

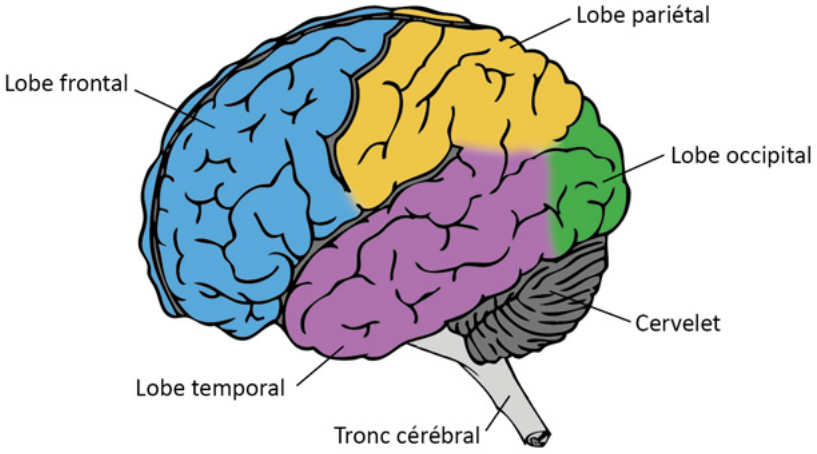


FIGURE A.2 – Les lobes dans le cerveau humain. source http ://www.fondation-lamap.org

A.1.1.1 Structure de la substance grise corticale

La substance grise correspond au corps cellulaire des neurones. Elle permet la réception, l'élaboration et l'analyse des messages qui permettent de déclencher une réponse. Cette substance grise se répartit en une couche superficielle épaisse recouvrant le cerveau, le cortex, et en noyaux profonds, les noyaux gris centraux (ou ganglions de la base).

De façon générale, le cortex est le terme qui désigne la partie superficielle du cerveau. Le cortex cérébral est l'ensemble des cellules de substance grise situées en périphérie du cerveau, et les différentes aires corticales possèdent une fonction sensitive et sensorielle. Les neurones du cortex cérébral sont notamment destinés à la réception des stimulations périphériques, autrement dit des sensations tactiles, des ondes visuelles ou des ondes sonores. D'autre part, la substance grise constituant le cortex est le point de départ de la motricité volontaire et le point d'arrivée de la sensibilité. Elle assure l'analyse et l'intégra-

tion des sensations élémentaires, les fonctions intellectuelles ainsi que la coordination des mouvements volontaires. La conscience, la mémoire, la réflexion, le langage, les émotions sont également possibles grâce au cortex.

A.1.1.2 Structure de la substance grise sous-corticale : Les structures profondes des hémisphères (le sous-cortex) : ganglions de la base et les groupes Ch(1,2,3,4)

A.1.1.2.1 Les ganglions de la base Les noyaux gris centraux ou encore appelés ganglions de la base constituent un groupe de structures de matière grise situé à l'intérieur du cerveau. Ils sont définis comme suit : le noyau caudé, le putamen, le pallidum, le noyau sous-thalamique et la substance noire. L'ensemble formé par le noyau caudé et le putamen est appelé striatum ou corps strié. Le pallidum ou Globus Pallidus se divise en deux segments : un segment interne (GPi) et un segment externe (GPe). L'ensemble formé par le putamen et le pallidum est appelé noyau lenticulaire. La substance noire se divise en pars compacta et pars reticulata. Le noyau sous-thalamique est aussi appelé corps de Luys. Ces structures interagissent avec une autre structure profonde appelée thalamus et qui est aussi constituée essentiellement de substance grise.

- le thalamus à l'intérieur du diencéphale, constitué de deux gros noyaux gris symétriques. Le thalamus joue un rôle d'intégration, de réception et d'analyse des informations avant de les transmettre à la périphérie du cerveau. Autrement dit, le thalamus permet de traiter les informations sensitives avant de les transmettre au cortex. Cette structure surmonte
- l'hypothalamus, qui comprend lui-même de petits noyaux gris se prolongeant par deux glandes : l'hypophyse en bas et l'épiphyse en arrière. L'hypothalamus, région centrale du cerveau, joue un double rôle de sécrétion des hormones et de régulation du SNV, et contrôle l'activité des viscères ;
- le noyau caudé décrit une courbure en fer à cheval ouverte en avant et en bas, avec une tête, un corps et une queue prolongée par le noyau amygdalien ;
- le putamen, situé en avant et en bas du thalamus. Il se présente sous la forme d'une toupie dont la pointe est interne et dont la base est externe. Le putamen et le noyau caudé sont de même origine embryologique et constituent un ensemble fonctionnel appelé le striatum ;
- le pallidum, ou globus pallidus, qui forme avec le putamen le noyau lenticulaire ;
- le claustrum, formant une étroite bande entre le putamen et l'insula.
- le striatum est formé par le noyau caudé et le putamen.

Les ganglions de la base jouent un rôle important dans la motricité, autrement dit qui facilite les mouvements volontaires. Ils participent à la transmis-

sion des informations sensorielles du reste du corps au cortex cérébral et à la régulation des fonctions autonomes (inconscientes) telles que la régulation de la température du corps, la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Ils sont impliqués aussi dans plusieurs tâches associative et limbique que nous allons définir dans la section suivante.

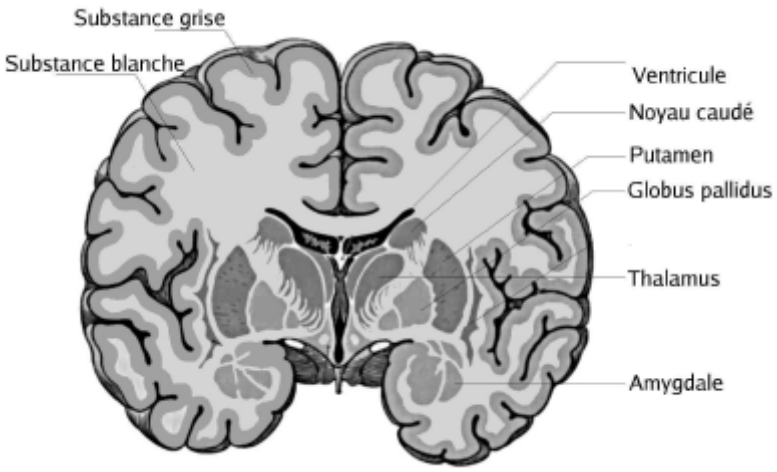


FIGURE A.3 – Les ganglions de la base. source [99]

A.1.1.2.2 Le cerveau basal antérieur Le striatum et le pallidum s'étendent à la base du cerveau jusqu'à la substance perforée antérieure. Cette partie ventrale, sous la commissure antérieure, forme le pallidum et le striatum ventral. Dans cette région, souvent appelée substantia innominata ou proencéphale basal (basal forebrain), se trouvent plusieurs noyaux importants, dont le noyau septal (NS) et le noyau basal de Meynert (NbM).
Dans la littérature, il y a souvent confusion de terminologie entre NbM, le basal forebrain et la substantia innominata [6]. Le basal forebrain est situé à la base du cerveau et parallèle au nerf optique. Il s'étend du septum médial jusqu'au côté latéral des corps geniculate. Il est composé par 4 groupes de neurones qui commencent par 'Ch' en référant au système cholinergique [133] chez les singes, (Mesulam et al, 1988 J Comp Neurol)et chez les humains [132, 117].

- Ch1 = ensemble de cellules cholinergiques du noyau septal median : sa limite antérieure est la région septale. Le noyau de septum est intégré dans les fibres précomissural du fornix. Ch1 est situé en regard du striatum ventral et près du gyrus paraolfactif. Ce groupe est caractérisé par des cellules relativement petites et ovales et environ 10% sont des neu-

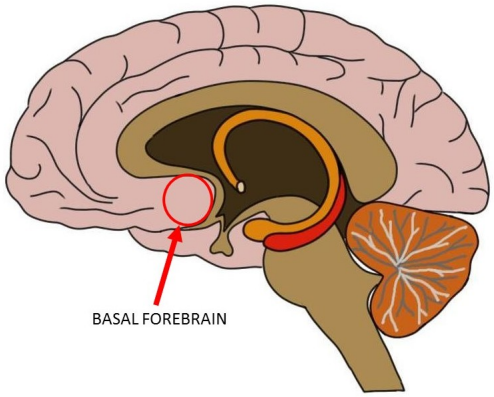


FIGURE A.4 – Le basale forebrain. source https ://www.neuroscientificallychallenged.com

rones cholinergiques. Ce groupe de neurone projette principalement sur l'hippocampe.

- Ch2 = ensemble des cellules cholinergiques du bras vertical de la bandelette diagonale se situe dans la continuation ventrale du spetum médian (Ch1). Il s'arrête au niveau de la commissure antérieure jusqu'à atteindre le bord postérieur du striatum ventral. Ch2 est fusionné avec Ch1 dorsalement et avec Ch3-4 du côté ventral. Les cellules sont hyperchromiques, multipolaires, fusiforme à ovale et 70% entre elles sont des neurones cholinergiques. Ce groupe de neurones projette sur l'hippocampe et l'hypothalamus.
- Ch3 = ensemble des cellules cholinergiques du bras horizontal de la bandelette diagonale se situe entre la région septale préoptique du côté médiane et l'amygdale du côté latéral. Il est situé à la frontière ventrale de la substantia innominata. Les cellules sont fusiformes, de taille moyenne et hyperchromique. Il y a 1% de ces cellules qui sont des neurones cholinergiques et projettent sur le bulbe olfactif.
- Ch4 = noyau basal de Meynert. Il affiche la plus grande concentration de neurones sous la commissure antérieure. Il est situé immédiatement en postérieur du tubercule olfactif à celle de l'amygdale, couvrant une distance de 13 à 16 mm dans l'axe antéro-postérieur. La caractéristique constante de Ch4 est toujours adjacente au pallidum. Ch4 est divisé en 4 parties chez les singes et 5 parties chez les humains. Les cellules de Ch4 sont modérément grandes, intensément hyperchromes et 90% sont des neurones cholinergiques et projettent sur le cortex.

Les interconnexions nécessaires aux interactions entre les différentes aires corticales sont réalisées grâce au second type de substance : la matière blanche.

A.1.1.3 Structure de la substance blanche

Le tissu neuronal, qui est principalement formé d'axones entourés d'une gaine de myéline, est appelé substance blanche. Située dans la partie interne du cerveau et la moelle épinière, la substance blanche représente en quelque sorte le câblage de l'encéphale.
Généralement, la substance blanche peut être considérée comme la partie du cerveau responsable de la transmission des informations, alors que la substance grise est responsable du traitement des informations (car elle est composée des corps cellulaires des neurones). Pour une revue historique des connaissances sur l'organisation des faisceaux de fibres du cerveau voir [170].
La substance blanche comprend trois types de fibres : les fibres d'association, reliant des régions d'un même hémisphère du cortex ; les fibres commissurales ou commissures, unissant les hémisphères entre eux ; et les fibres de projection, projetant le cortex sur les noyaux gris centraux, le cervelet et le tronc cérébral (et réciproquement).

A.1.1.3.1 Les fibres d'association Les fibres d'association ont des longueurs très variables. De manière simplifiée, on en distingue deux catégories :

- Les fibres courtes, ou arquées, établissent des communications au sein d'un même lobe cérébral. Les fibres les plus courtes, dites en « U », unissent des zones corticales adjacentes.
- Les fibres longues relient les différents lobes cérébraux sous formes de faisceaux visibles macroscopiquement. On dénombre plusieurs faisceaux d'association longs principaux : le cingulum, les faisceaux longitudinaux inférieur et supérieur (ou faisceaux arqués), les faisceaux fronto-occipitaux inférieur et supérieur (ou sous-calleux) et le faisceau unciné. Il existe d'autres faisceaux d'association longs, moins volumineux (faisceau occipital vertical, orbito-frontal...).

A.1.1.3.2 Les fibres commissurales Les fibres commissurales regroupent le corps calleux et les commissures antérieures et postérieures, par l'intermédiaire desquels les fibres atteignent l'hémisphère controlatéral. La plupart des fibres du corps calleux sont de nature homotope, i.e. elles relient des aires corticales symétriques.
La commissure la plus importante est le corps calleux. Il se découpe en quatre parties (d'avant en arrière) : le bec, le genou, le tronc, et le bourrelet ou splenium. Les fibres du corps calleux s'épanouissent en éventail et constituent les radiations du corps calleux. Les fibres qui relient les deux lobes frontaux et occipitaux, parcourent le genou et le splenium, et se présentent sous la forme de deux pinces : le forceps minor et le forceps major.

La commissure antérieure (CA) associe les deux lobes temporaux, les régions olfactives et les bulbes olfactifs. La commissure postérieure (CP) constitue les connexions entre le thalamus et les noyaux moteurs.

A.1.1.3.3 Les fibres de projection Les fibres de projection se subdivisent en deux types :

- les fibres descendantes ou efférentes, qui proviennent des différentes aires corticales, se réunissent à la manière d'un éventail ;
- les fibres ascendantes ou afférentes, qui rejoignent le cortex, s'écartent à la manière d'une gerbe. Le tout forme, en profondeur du cortex, une couronne rayonnante. Les fibres de projection forment trois faisceaux ou capsules : les capsules interne, externe et extrême.

A.2 Neurophysiologie

A.2.1 Boucles cortico-sous corticale : connexions anatomiques

Nous avons présenté les différents noyaux gris centraux dans la section précédente. Ces noyaux agissent comme un filtre capable de moduler les informations corticale par l'intermédiaire des boucles cortico-sous-corticales. Dans cette section, nous décrirons les connexions anatomiques entre les noyaux gris et le cortex et les connexions qu'établissent les noyaux gris entre eux. Les boucles qui interconnectent les noyaux gris se présentent sous forme d'un réseau de voies afférentes et efférentes, excitatrices ou inhibitrices.

Albin et al., 1989 [7] décrit les connexions des noyaux gris et du cortex comme étant composées de deux voies : une voie directe et une voie indirecte dont les effets sont opposés [136].

- la voie dite directe est représentée par les projections directes, inhibitrices du striatum sur la substance noire pars reticulata et le globus pallidus interne. Par cette voie, le striatum inhibe l'activité spontanée, tonique et inhibitrice des structures de sortie des noyaux gris centraux (pallidum interne et substance noire reticulata). Les cellules thalamiques sont alors libérées de l'inhibition ; elles excitent les aires motrices supplémentaires et les aires prémotrices qui vont à leur tour exciter leurs projections vers le cortex moteur, le tronc cérébral et la moelle épinière.
- la voie indirecte : est parallèle à la voie directe. Elle comporte une étape supplémentaire impliquant le globus pallidus externe et le noyau sous-thalamique : le striatum émet des projections GABAergique inhibitrices

vers le pallidum externe d'où partent des projections GABAérgique inhibitrices vers le noyau sous thalamique. La voie indirecte relie le striatum au pallidum externe. Ce dernier (le pallidum externe) projette à la fois sur le pallidum interne et le noyau sous thalamique qui projette (neurone excitateur) sur le pallidum interne et la substance noire réticulata. Cette voie freine les effets normaux de la voie directe. Il en résulte une inhibition du thalamus qui va faire accroître l'excitation de l'aire motrice supplémentaire.

L'information sélectionnée par le striatum est transmise aux structures de sortie par ces voies directe et indirecte, puis redirigée vers le cortex frontal via les noyaux latéral et ventral antérieur du thalamus ou vers le tronc cérébral. Le striatum constitue la zone de ' réception' car il reçoit la majorité des afférences des ganglions de la base.
Les études anatomo-fonctionnelle chez le primate ont permis d'identifier différentes boucles cortico-sous-corticales : 5 circuits dissociés et parallèles [8] moteur, oculomoteur, préfrontal dorsolatéral, orbitofrontal latéral, cingulaire antérieur.
Par la suite ces 5 circuits ont été regroupés dans un modèle à 3 territoires fonctionnels et distincts où chacun des noyaux gris centraux possédait un compartiment sensorimoteur, associatif (traitant les informations cognitives) et limbique (traitant les informations émotionnelles et motivationnelles) [191]. Nous allons détailler ces circuits dans la section suivante.

A.2.2 Boucles cortico-sous corticale : connexions fonctionnelles

Dans la littérature, il a été démontré que les noyaux gris centraux sont des structures profondes du cerveau qui forment des réseaux de connexion complexes entre eux et avec le cortex cérébral [8]. Les données anatomiques [118], histologiques [214] et physiologiques soutiennent une délimitation fonctionnelle des circuits cortico-souscorticaux des boucles motrice, associative et limbique impliquées respectivement dans les fonctions motrices et cognitives, et dans le contrôle émotionnel et motivationnel du comportement [214].

Les NGC participent à l'automatisation des tâches [214]. Chacune de ces fonctions est sous le contôle de territoires différents. Les NGC sont également impliqués dans les pathologies motrices ainsi que dans les troubles du comportement. Les circuits des NGC sont donc particulièrement complexes et encore imparfaitement compris.

D'un point de vue fonctionnel, l'ensemble des aires corticales peut être subdivisé en trois grands territoires sur la base des afférences cortico-striatales [8] :

- les aires sensori-motrices projettent sur une grande étendue du striatum postérieur (principalement le putamen), sur la partie dorsale du striatum antérieur et sur les régions postérieures et latérales du thalamus ;
- les aires associatives projettent essentiellement sur la partie dorsale du noyau caudé, sur la partie dorsale du putamen antérieur et sur une partie ventrale du putamen postérieur, ainsi que sur le thalamus ;
- les aires limbiques projettent sur les parties ventrales du noyau caudé et du putamen antérieur, ainsi que sur les régions antérieures et médianes du thalamus.

Une délimitation soigneuse de ces circuits a des implications importantes pour la compréhension de l'expression clinique et la progression de plusieurs maladies neurodégénératives. L'étude attentive, des patients souffrant de troubles moteurs : hypokinétique [1] comme dans la maladie de Parkinson ou hyperkinétiques [2] comme dans la maladie de Huntington, a permis de révéler des désordres cognitifs et limbique.

A.3 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons décrit les connaissances basiques de l'anatomie cérébrale et en particulier du fonctionnement des noyaux gris centraux et des connexions qui les relient entre eux et au cortex cérébral. Nous avons décrit les différents tissus du cerveau : substance blanche et substance grise. Nous avons expliqué la substance grise qui compose les noyaux gris et le cortex. Nous avons présenté le groupe cholinergique et finalement le fonctionnement les connexions entre les noyaux gris et le cortex. Le dysfonctionnement de l'une de ces structures provoque l'apparition de pathologies neurologiques. L'imagerie cérébrale est une des méthodes les plus utilisées sur le plan clinique et de recherche. Parmi les techniques d'imagerie, l'IRMf sera au centre de nos travaux de recherche.

1. hypokinésie diminution de la capacité de mouvement ou de l'activité musculaire
2. hyperkinésie qui multiplie les gestes et les mouvements à l'excès, de façon pathologique

B

CompCor

Les fluctuations spontanées de signal au repos proviennent de la combinaison de variations de flux sanguin (pulsations artérielles et de LCR) et de mouvements respiratoires. La réduction de ces fluctuations par filtrage, acquisition synchronisée, etc. permet d'augmenter la détection des changements de signal liés à l'activation, grâce à une nette amélioration du rapport contraste sur bruit. Pour pouvoir éliminer le bruit physiologique plusieurs méthodes ont été proposée, et l'analyse par composantes principale de CompCor [23] a montré de bons résultats. L'hypothèse de base de CompCor prévoit que le signal du bruit est principalement localisé dans les régions de la matière blanche et le LCR ainsi que les vaisseaux. Dans ces régions les fluctuations temporelles sont peu probables qu'elles soient de l'activité neuronale. Donc, l'idée est d'utiliser le signal de ces régions afin de modéliser les fluctuations physiologiques dans la matière grise.

Dans ce papier, l'auteur a défini deux méthodes différentes pour déterminer les régions d'intérêt du bruit.

La première méthode dénotée 'aCompCor' qui reflète pour 'Anatomique', se base sur la segmentation des données anatomique en matière blanche, LCR et la matière grise en utilisant FAST de FSL [216].

Cependant, la deuxième méthode nommée 'tCompCor' dont le 't' refère 'Temporelle'. Le principe est d'utiliser l'écart type temporel (tSTD) des décours temporels pour identifier les voxels dominés par le bruit physiologique.

B.1 Algorithme général de CompCor

– Hypothèse fondamentale : le signal provenant régions d'intérêt du bruit (ROIb) peut modéliser les fluctuations physiologique dans la matière grise.

– ROIb représentent la matière blanche + LCR : dans ces régions la fluctuation temporelle ne représente pas l'activité neuronale mais elle représente plutôt le bruit physiologique.
– L'idée est de prédire la similarité entre les fluctuations des (matière blanche + LCR) avec la matière grise. Ce signal représente le bruir physiologique de la matière grise.
– Une Analyse par composante principale est utilisée pour caractériser les composantes les plus importantes du décours temporel des ROIb.
– Ensuite sélectionner les composantes principales significatives et les introduire dans GLM comme étant estimateur du signal bruit physiologique.

Dans notre projet, nous avons appliqué la deuxième méthode 'tCompCor' car nous allons utiliser que les données fonctionnelles.

B.2 Principe général de tCompCor

Le principe de cette technique se base tout d'abord sur la sélection des voxels ayant un écart type de leurs décours temporel (tSTD) élevés. En effet, ces voxels représentent un signal dominé par le bruit physiologique. Ensuite, nous trions les voxels selon leur tSTD et nous retenons que les 2% (seuil empirique) de chaque Slice (z fixe).

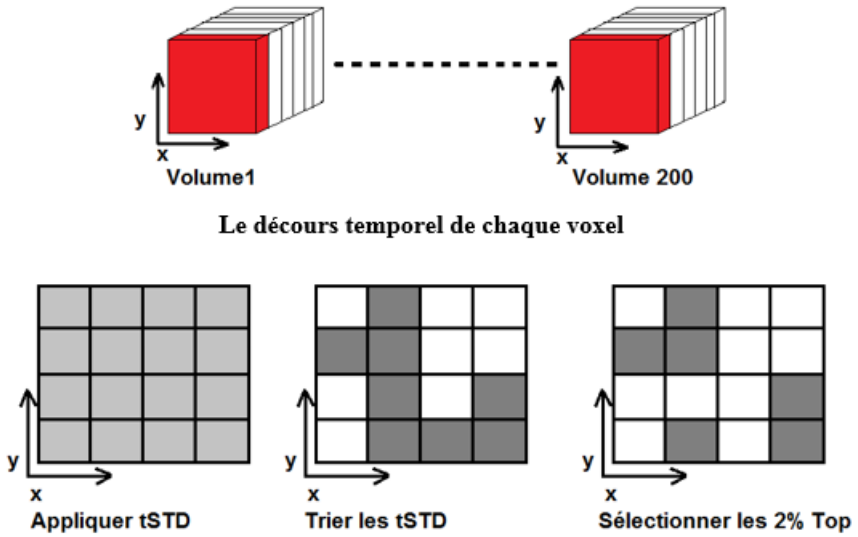


FIGURE B.1 – Illustration pour expliquer le principe général de tCompCor

Les voxels extraits de l'étape précédente appartiennent à ROIb. Donc, nous avons placé leur décours temporel dans une matrice M de taille n(voxels) * m (temps). Ensuite, nous avons appliqué ACP dont le but de trouver un axe u tel que la variance des variables autour de cet axe soit maximale. En effet, ça consiste à transformer des variables corrélées en nouvelles variables décorrélées les unes des autres. Puis, ces nouvelles variables sont nommées 'composantes principales'. ACP permet de réduire le nombre de variables et de rendre l'information moins redondante.

Une étape précoce consiste à nettoyer les données. Donc, il faut tout d'abord, centraliser et réduire la matrice. C'est-à-dire soustraire la moyenne et diviser par l'écart type.

En fait, si on ne réduit pas la matrice, on peut avoir une variable à forte variance qui va tirer tout l'effet d'ACP vers elle. Cependant avec la réduction, une variable 'bruit' va se retrouver avec une variance apparente.

Après, nous avons calculé la matrice de covariance

$$C = MM^T$$

Si nous avons un 0 alors les valeurs sont identiques sinon elles sont écartées.

A la dernière étape, nous appliquons la Décomposition en Valeurs Singulière (SVD) pour la factorisation et diagonalisation des matrices. Il faut donc extraire de cette matrice les valeurs et les vecteurs propres et la matrice diagonale (D) de $M^T DM$. La diagonalisation de la matrice de corrélation permet de déterminer les vecteurs propres présentant le plus d'information.

Toutefois, nous se trouvons à un problème crucial de choix du nombre des composantes. En effet, si nous sélectionnons plus que le nécessaire nous risquons d'inclure du bruit. Si nous sélectionnons moins que le nécessaire nous risquons de perdre de l'information.

Lorsqu'on veut compresser un ensemble de N variables aléatoires, les n premiers axes de PCA sont un meilleur choix, du point de vue de l'inertie ou de la variance. L'auteur a alors prouvé le choix du nombre des composantes d'une manière empirique :

6 composantes pour méthode anatomique aCompCor et 5 composantes pour la méthode temporelle tCompCor.

Bibliographie

[1] Aberrant functional connectivity within the basal ganglia of patients with Parkinson's disease. 8 :126–132, April 2015.

[2] Dag Aarsland, Kjeld Andersen, Jan P. Larsen, Anette Lolk, and Per Kragh-Sørensen. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease : an 8-year prospective study. *Arch. Neurol.*, 60(3) :387–392, March 2003.

[3] Dag Aarsland and Martin Wilhelm Kurz. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J. Neurol. Sci.*, 289(1-2) :18–22, February 2010.

[4] Sophie Achard and Ed Bullmore. Efficiency and Cost of Economical Brain Functional Networks. *PLOS Computational Biology*, 3(2) :e17, 2007.

[5] Federica Agosta, Elisa Canu, Elka Stefanova, Lidia Sarro, Aleksandra Tomić, Vladana Špica, Giancarlo Comi, Vladimir S. Kostić, and Massimo Filippi. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with a distributed pattern of brain white matter damage. *Hum Brain Mapp*, 35(5) :1921–1929, May 2014.

[6] Hayleigh E. Questari Ronald K. B. Pearce Alan King Lun Liu, Marc H. Goldfinger and Steve M. Gentleman. Artag in the basal forebrain : widening the constellation of astrocytic tau pathology. *Acta Neuropathologica CommunicationsNeuroscience of Disease*, 2016.

[7] Penney JB. Albin RL, Young AB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neuroscience*, 1989.

[8] Strick PL Alexander GE, DeLong MR. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 1986.

[9] N. C. Andreasen, D. S. O'Leary, T. Cizadlo, S. Arndt, K. Rezai, G. L. Watkins, L. L. Ponto, and R. D. Hichwa. Remembering the past : two facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *Am J Psychiatry*, 152(11) :1576–1585, November 1995.

[10] Albanese A Minati L Farina L Grisoli M Romita L Elia AE Bruzzone MG Chiapparini L Aquino D, Contarino V. Substantia nigra in parkinson's disease : a multimodal mri comparison between early and advanced stages of the disease. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2014.

[11] Nathassia K. Aurich, José O. Alves Filho, Ana M. Marques da Silva, and Alexandre R. Franco. Evaluating the reliability of different preprocessing steps to estimate graph theoretical measures in resting state fMRI data. *Front Neurosci*, 9, February 2015.

[12] Yamada K Yamashita S Ando Y Tateishi M Iryo Y Yoneda T Kitajima M Wang Y Yamashita Y Azuma M, Hirai T. Lateral asymmetry and spatial difference of iron deposition in the substantia nigra of patients with parkinson disease measured with quantitative susceptibility mapping. *AJNR American journal of neuroradiology*, 2016.

[13] Kim E Lee KM Kang SY Park HS Kim KJ Kim YE Oh ES Yun JY Kim JS Jeong HJ Jeon B Kim SE Bae YJ, Kim JM. Loss of nigral hyperintensity on 3 tesla mri of parkinsonism : Comparison with i-fp-cit spect. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.*, 2016.

[14] Eric Bardinet, Manik Bhattacharjee, Didier Dormont, Bernard Pidoux, Grégoire Malandain, Michael Schüpbach, Nicholas Ayache, Philippe Cornu, Yves Agid, and Jérôme Yelnik. A three-dimensional histological atlas of the human basal ganglia. II. Atlas deformation strategy and evaluation in deep brain stimulation for Parkinson disease. *J. Neurosurg.*, 110(2) :208–219, February 2009.

[15] Andreas Bartels and Semir Zeki. The chronoarchitecture of the cerebral cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360(1456) :733–750, April 2005.

[16] Danielle S. Bassett, Edward Bullmore, Beth A. Verchinski, Venkata S. Mattay, Daniel R. Weinberger, and Andreas Meyer-Lindenberg. Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J. Neurosci.*, 28(37) :9239–9248, September 2008.

[17] Danielle S. Bassett, Andreas Meyer-Lindenberg, Sophie Achard, Thomas Duke, and Edward Bullmore. Adaptive reconfiguration of fractal small-

world human brain functional networks. *PNAS*, 103(51) :19518–19523, December 2006.

[18] Danielle S. Bassett, Nicholas F. Wymbs, Mason A. Porter, Peter J. Mucha, Jean M. Carlson, and Scott T. Grafton. Dynamic reconfiguration of human brain networks during learning. *PNAS*, 108(18) :7641–7646, May 2011.

[19] Danielle Smith Bassett and Ed Bullmore. Small-World Brain Networks. *The Neuroscientist*, 12(6) :512–523, December 2006.

[20] Simon Baudrexel, Torsten Witte, Carola Seifried, Frederic von Wegner, Florian Beissner, Johannes C. Klein, Helmuth Steinmetz, Ralf Deichmann, Jochen Roeper, and Rüdiger Hilker. Resting state fMRI reveals increased subthalamic nucleus-motor cortex connectivity in Parkinson's disease. *Neuroimage*, 55(4) :1728–1738, April 2011.

[21] Christian F. Beckmann, Marilena DeLuca, Joseph T. Devlin, and Stephen M. Smith. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, 360(1457) :1001–1013, May 2005.

[22] Matthias Beckmann, Heidi Johansen-Berg, and Matthew F. S. Rushworth. Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. *J. Neurosci.*, 29(4) :1175–1190, January 2009.

[23] Yashar Behzadi, Khaled Restom, Joy Liau, and Thomas T. Liu. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage*, 37(1) :90–101, August 2007.

[24] Yoav Benjamini and Yosef Hochberg. Controlling the False Discovery Rate : A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 57(1) :289–300, 1995.

[25] Craig M. Bennett and Michael B. Miller. How reliable are the results from functional magnetic resonance imaging ? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1191 :133–155, March 2010.

[26] German E. Berrios and Ivana S. Marková. Assessment and measurement in neuropsychiatry : a conceptual history. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 7(1) :3–10, January 2002.

[27] Gaelle Bettus, Eric Guedj, Florian Joyeux, Sylviane Confort-Gouny, Elisabeth Soulier, Virginie Laguitton, Patrick J. Cozzone, Patrick Chauvel, Jean-Philippe Ranjeva, Fabrice Bartolomei, and Maxime Guye. Decreased basal fMRI functional connectivity in epileptogenic networks and

contralateral compensatory mechanisms. *Hum Brain Mapp*, 30(5) :1580–1591, May 2009.

[28] Rasmus M. Birn, Jason B. Diamond, Monica A. Smith, and Peter A. Bandettini. Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *Neuroimage*, 31(4) :1536–1548, July 2006.

[29] Saskia Biskup, Manfred Gerlach, Andreas Kupsch, Heinz Reichmann, Peter Riederer, Peter Vieregge, Ullrich Wüllner, and Thomas Gasser. Genes associated with Parkinson syndrome. *J. Neurol.*, 255 Suppl 5 :8–17, September 2008.

[30] B. Biswal, F. Z. Yetkin, V. M. Haughton, and J. S. Hyde. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 34(4) :537–541, October 1995.

[31] S. Boccaletti, V. Latora, Y. Moreno, M. Chavez, and D. U. Hwang. Complex networks : Structure and dynamics. *Physics Reports*, 424(4) :175–308, February 2006.

[32] Nicolaas I. Bohnen, Roger L. Albin, Robert A. Koeppe, Kristine A. Wernette, Michael R. Kilbourn, Satoshi Minoshima, and Kirk A. Frey. Positron emission tomography of monoaminergic vesicular binding in aging and Parkinson disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 26(9) :1198–1212, September 2006.

[33] Nicolaas I. Bohnen, Roger L. Albin, Martijn L. T. M. Müller, Myria Petrou, Vikas Kotagal, Robert A. Koeppe, Peter J. H. Scott, and Kirk A. Frey. Frequency of cholinergic and caudate nucleus dopaminergic deficits across the predemented cognitive spectrum of Parkinson disease and evidence of interaction effects. *JAMA Neurol*, 72(2) :194–200, February 2015.

[34] Nicolaas I. Bohnen, Daniel I. Kaufer, Larry S. Ivanco, Brian Lopresti, Robert A. Koeppe, James G. Davis, Chester A. Mathis, Robert Y. Moore, and Steven T. DeKosky. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease : an in vivo positron emission tomographic study. *Arch. Neurol.*, 60(12) :1745–1748, December 2003.

[35] H. Braak and E. Braak. Allocortical involvement in Huntington's disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 18(6) :539–547, December 1992.

[36] Heiko Braak, Kelly Del Tredici, Udo Rüb, Rob A. I. de Vos, Ernst N. H. Jansen Steur, and Eva Braak. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging*, 24(2) :197–211, April 2003.

[37] T. Brandt. Cervical vertigo–reality or fiction ? *Audiol. Neurootol.*, 1(4) :187–196, August 1996.

[38] Urs Braun, Michael M. Plichta, Christine Esslinger, Carina Sauer, Leila Haddad, Oliver Grimm, Daniela Mier, Sebastian Mohnke, Andreas Heinz, Susanne Erk, Henrik Walter, Nina Seiferth, Peter Kirsch, and Andreas Meyer-Lindenberg. Test-retest reliability of resting-state connectivity network characteristics using fMRI and graph theoretical measures. *Neuroimage*, 59(2) :1404–1412, January 2012.

[39] Jared R. Brosch, Thomas M. Talavage, John L. Ulmer, and John A. Nyenhuis. Simulation of human respiration in fMRI with a mechanical model. *IEEE Trans Biomed Eng*, 49(7) :700–707, July 2002.

[40] Randy L. Buckner, Jessica R. Andrews-Hanna, and Daniel L. Schacter. The brain's default network : anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1124 :1–38, March 2008.

[41] Ed Bullmore and Olaf Sporns. Complex brain networks : graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.*, 10(3) :186–198, March 2009.

[42] Lorenzo-Betancor O Ortega-Cubero S Puigvert M Uranga J Vidorreta M Irigoyen J Lorenzo E Munoz-Barrutia A Ortiz-de-Solorzano C Pastor P Pastor MA Castellanos G, Fernandez-Seara MA. Automated neuromelanin imaging as a diagnostic biomarker for parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2015.

[43] Catie Chang and Gary H. Glover. Effects of model-based physiological noise correction on default mode network anti-correlations and correlations. *Neuroimage*, 47(4) :1448–1459, October 2009.

[44] J. A. Cooper, H. J. Sagar, S. M. Doherty, N. Jordan, P. Tidswell, and E. V. Sullivan. DIFFERENT EFFECTS OF DOPAMINERGIC AND ANTICHOLINERGIC THERAPIES ON COGNITIVE AND MOTOR FUNCTION IN PARKINSON'S DISEASEA FOLLOW-UP STUDY OF UNTREATED PATIENTS. *Brain*, 115(6) :1701–1725, December 1992.

[45] D. Cordes, V. M. Haughton, K. Arfanakis, G. J. Wendt, P. A. Turski, C. H. Moritz, M. A. Quigley, and M. E. Meyerand. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21(9) :1636–1644, October 2000.

[46] R. W. Cox and A. Jesmanowicz. Real-time 3d image registration for functional MRI. *Magn Reson Med*, 42(6) :1014–1018, December 1999.

[47] P. Damier, E. C. Hirsch, Y. Agid, and A. M. Graybiel. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain*, 122 (Pt 8) :1437–1448, August 1999.

[48] Kani C-Dalaie P Obenaus A Simmons D Gatto NM Zarifi M Dashtipour K, Liu M. Iron accumulation is not homogenous among patients with parkinson's disease. *Parkinson's disease*, 2015.

[49] M. De Luca, C. F. Beckmann, N. De Stefano, P. M. Matthews, and S. M. Smith. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage*, 29(4) :1359–1367, February 2006.

[50] Christine Delmaire, Eve M. Dumas, Michael A. Sharman, Simon J. A. van den Bogaard, Romain Valabregue, Céline Jauffret, Damian Justo, Ralf Reilmann, Julie C. Stout, David Craufurd, Sarah J. Tabrizi, Raymund A. C. Roos, Alexandra Durr, and Stéphane Lehéricy. The structural correlates of functional deficits in early huntington's disease. *Hum Brain Mapp*, 34(9) :2141–2153, September 2013.

[51] L. Di Maio, F. Squitieri, G. Napolitano, G. Campanella, J. A. Trofatter, and P. M. Conneally. Suicide risk in Huntington's disease. *J. Med. Genet.*, 30(4) :293–295, April 1993.

[52] Ribeiro MJ-Lethimonnier F Maroy R Verny C Krystkowiak P Damier P Bachoud-Levi AC Hantraye P Remy P. Douaud G1, Gaura V. on of grey matter atrophy in huntington's disease patients : a combined roi-based and voxel-based morphometric study. *NeuroImage*, 32 :1562–1575, October 2006.

[53] Sen S-Wang J Shaffer ML Styner M Yang QX Huang X Du G, Lewis MM. Imaging nigral pathology and clinical progression in parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2012.

[54] B. Dubois, F. Danzé, B. Pillon, G. Cusimano, F. Lhermitte, and Y. Agid. Cholinergic-dependent cognitive deficits in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 22(1) :26–30, July 1987.

[55] Eve M. Dumas, Simon J. A. van den Bogaard, Margot E. Ruber, Ralf R. Reilman, Julie C. Stout, David Craufurd, Stephen L. Hicks, Chris Kennard, Sarah J. Tabrizi, Mark A. van Buchem, Jeroen van der Grond, and Raymund A. C. Roos. Early changes in white matter pathways of the sensorimotor cortex in premanifest Huntington's disease. *Hum Brain Mapp*, 33(1) :203–212, January 2012.

[56] Eve M. Dumas, Simon J.A. van den Bogaard, Ellen P. Hart, Roelof P. Soeter, Mark A. van Buchem, Jeroen van der Grond, Serge A.R.B. Rombouts, and Raymund A.C. Roos. Reduced functional brain connectivity prior to and after disease onset in Huntington's disease. *Neuroimage Clin*, 2 :377–384, March 2013.

[57] Laura J. Dumas, Majesta S. O'Bleness, Jonathan M. Davis, C. Michael Dickens, Nathan Anderson, J.G. Keeney, Jay Jackson, Megan Sikela, Armin Raznahan, Jay Giedd, Judith Rapoport, Sandesh S.C. Nagamani, Ayelet Erez, Nicola Brunetti-Pierri, Rachel Sugalski, James R. Lupski, Tasha Fingerlin, Sau Wai Cheung, and James M. Sikela. DUF1220-Domain Copy Number Implicated in Human Brain-Size Pathology and Evolution. *Am J Hum Genet*, 91(3) :444–454, September 2012.

[58] M. Duyao, C. Ambrose, R. Myers, A. Novelletto, F. Persichetti, M. Frontali, S. Folstein, C. Ross, M. Franz, and M. Abbott. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat. Genet.*, 4(4) :387–392, August 1993.

[59] Andreas K. Engel, Pascal Fries, and Wolf Singer. Dynamic predictions : Oscillations and synchrony in top–down processing. *Nat Rev Neurosci*, 2(10) :704–716, October 2001.

[60] Fabrizio Esposito, Alessandro Tessitore, Alfonso Giordano, Rosita De Micco, Antonella Paccone, Renta Conforti, Giuseppe Pignataro, Lucio Annunziato, and Gioacchino Tedeschi. Rhythm-specific modulation of the sensorimotor network in drug-naive patients with Parkinson's disease by levodopa. *Brain*, 136(Pt 3) :710–725, March 2013.

[61] Reiter E-Pinter B Mueller C Kremser C Zitzelsberger T Nocker M Scherfler C Poewe W Schocke M Esterhammer R, Seppi K. Potential of diffusion tensor imaging and relaxometry for the detection of specific pathological alterations in parkinson's disease (pd). *PloS one*, 2015.

[62] Claire Ewenczyk, Salma Mesmoudi, Cécile Gallea, Marie-Laure Welter, Bertrand Gaymard, Adèle Demain, Lydia Yahia Cherif, Bertrand Degos, Habib Benali, Pierre Pouget, Cyril Poupon, Stéphane Lehericy, Sophie Rivaud-Péchoux, and Marie Vidailhet. Antisaccades in Parkinson disease : A new marker of postural control ? *Neurology*, 88(9) :853–861, February 2017.

[63] D. E. Linden D. Grossi H. Hacker F. E. Zanella A. Pepino R. Goebel L. Trojano F. Di Salle, E. Formisano. Fmri of spatial imagery during a behaviourally controlled task. *NeuroImage*, 9, 1999.

[64] Daniel Falush, Elisabeth W. Almqvist, Ryan R. Brinkmann, Yoh Iwasa, and Michael R. Hayden. Measurement of Mutational Flow Implies Both a High New-Mutation Rate for Huntington Disease and Substantial Underascertainment of Late-Onset Cases. *Am J Hum Genet*, 68(2) :373–385, February 2001.

[65] B. Fischl, M. I. Sereno, and A. M. Dale. Cortical surface-based analysis. II : Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*, 9(2) :195–207, February 1999.

[66] Bruce Fischl, André van der Kouwe, Christophe Destrieux, Eric Halgren, Florent Ségonne, David H. Salat, Evelina Busa, Larry J. Seidman, Jill Goldstein, David Kennedy, Verne Caviness, Nikos Makris, Bruce Rosen, and Anders M. Dale. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb. Cortex*, 14(1) :11–22, January 2004.

[67] Michael D. Fox, Maurizio Corbetta, Abraham Z. Snyder, Justin L. Vincent, and Marcus E. Raichle. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *PNAS*, 103(26) :10046–10051, June 2006.

[68] Michael D. Fox, Abraham Z. Snyder, Justin L. Vincent, Maurizio Corbetta, David C. Van Essen, and Marcus E. Raichle. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *PNAS*, 102(27) :9673–9678, July 2005.

[69] Peter Fransson. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations : an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp*, 26(1) :15–29, September 2005.

[70] Karl J. Friston. Modalities, modes, and models in functional neuroimaging. *Science*, 326 :399–403, October 2009.

[71] Karl J. Friston, Steven Williams, Robert Howard, Richard S. J. Frackowiak, and Robert Turner. Movement-Related effects in fMRI time-series. *Magn. Reson. Med.*, 35(3) :346–355, March 1996.

[72] Cecile Gallea, Claire Ewenczyk, Bertrand Degos, Marie-Laure Welter, David Grabli, Smaranda Leu-Semenescu, Romain Valabregue, Pierre Berroir, Lydia Yahia-Cherif, Eric Bertasi, Sara Fernandez-Vidal, Eric Bardinet, Emmanuel Roze, Habib Benali, Cyril Poupon, Chantal François, Isabelle Arnulf, Stéphane Lehéricy, and Marie Vidailhet. Pedunculopontine network dysfunction in Parkinson's disease with postural control and sleep disorders. *Mov. Disord.*, 32(5) :693–704, May 2017.

[73] Daniel García-Lorenzo, Clarisse Longo-Dos Santos, Claire Ewenczyk, Smaranda Leu-Semenescu, Cecile Gallea, Graziella Quattrocchi, Patricia Pita Lobo, Cyril Poupon, Habib Benali, Isabelle Arnulf, Marie Vidailhet, and Stéphane Lehericy. The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease. *Brain*, 136(Pt 7) :2120–2129, July 2013.

[74] G. Garreffa, M. Carni, G. Gualniera, G. B. Ricci, L. Bozzao, D. De Carli, P. Morasso, P. Pantano, C. Colonnese, V. Roma, and B Maraviglia. Real-

time MR artifacts filtering during continuous EEG/fMRI acquisition. *Magnetic Resonance Imaging*, 21(10) :1175–1189, December 2003.

[75] W. R. Gibb and A. J. Lees. Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 54(5) :388–396, May 1991.

[76] Gary H. Glover, Tie-Qiang Li, and David Ress. Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fMRI : RETROICOR. *Magn. Reson. Med.*, 44(1) :162–167, July 2000.

[77] Clavero P Gasca-Salas C Garcia-Eulate R Zubieta JL Arbizu J Obeso JA Rodriguez-Oroz MC Gonzalez-Redondo R, Garcia-Garcia D. Grey matter hypometabolism and atrophy in parkinson's disease with cognitive impairment : a two-step process. *Brain : a journal of neurology*, 2014.

[78] A. M. Gordon, L. Quinn, R. Reilmann, and K. Marder. Coordination of prehensile forces during precision grip in Huntington's disease. *Exp. Neurol.*, 163(1) :136–148, May 2000.

[79] Michael D. Greicius, Ben Krasnow, Allan L. Reiss, and Vinod Menon. Functional connectivity in the resting brain : a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 100(1) :253–258, January 2003.

[80] Michael D. Greicius, Kaustubh Supekar, Vinod Menon, and Robert F. Dougherty. Resting-State Functional Connectivity Reflects Structural Connectivity in the Default Mode Network. *Cereb Cortex*, 19(1) :72–78, January 2009.

[81] James F. Gusella, Nancy S. Wexler, P. Michael Conneally, Susan L. Naylor, Mary Anne Anderson, Rudolph E. Tanzi, Paul C. Watkins, Kathleen Ottina, Margaret R. Wallace, Alan Y. Sakaguchi, Anne B. Young, Ira Shoulson, Ernesto Bonilla, and Joseph B. Martin. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*, 306(5940) :234–238, November 1983.

[82] E. Mark Haacke. Understanding Magnetic Resonance Imaging. *Magn. Reson. Med.*, 41(4) :855–856, April 1999.

[83] Carl D. Hacker, Joel S. Perlmutter, Susan R. Criswell, Beau M. Ances, and Abraham Z. Snyder. Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease. *Brain*, 135(Pt 12) :3699–3711, December 2012.

[84] Hélène Hall, Stefanie Reyes, Natalie Landeck, Chris Bye, Giampiero Leanza, Kay Double, Lachlan Thompson, Glenda Halliday, and Deniz Kirik. Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. *Brain*, 137(Pt 9) :2493–2508, September 2014.

[85] G. M. Halliday, D. A. McRitchie, V. Macdonald, K. L. Double, R. J. Trent, and E. McCusker. Regional specificity of brain atrophy in Huntington's disease. *Exp. Neurol.*, 154(2) :663–672, December 1998.

[86] Haruo Hanyu, Tetsuichi Asano, Hirofumi Sakurai, Yuriko Tanaka, Masaru Takasaki, and Kimihiko Abe. MR Analysis of the Substantia Innominata in Normal Aging, Alzheimer Disease, and Other Types of Dementia. *American Journal of Neuroradiology*, 23(1) :27–32, January 2002.

[87] Deborah L. Harrington, Mikail Rubinov, Sally Durgerian, Lyla Mourany, Christine Reece, Katherine Koenig, Ed Bullmore, Jeffrey D. Long, Jane S. Paulsen, PREDICT-HD investigators of the Huntington Study Group, and Stephen M. Rao. Network topology and functional connectivity disturbances precede the onset of Huntington's disease. *Brain*, 138(Pt 8) :2332–2346, August 2015.

[88] Satoru Hayasaka and Thomas E. Nichols. Validating cluster size inference : random field and permutation methods. *NeuroImage*, 20(4) :2343–2356, December 2003.

[89] J. C. Hedreen, C. E. Peyser, S. E. Folstein, and C. A. Ross. Neuronal loss in layers V and VI of cerebral cortex in Huntington's disease. *Neurosci. Lett.*, 133(2) :257–261, December 1991.

[90] H. Heinsen, M. Strik, M. Bauer, K. Luther, G. Ulmar, D. Gangnus, G. Jungkunz, W. Eisenmenger, and M. Götz. Cortical and striatal neurone number in Huntington's disease. *Acta Neuropathol.*, 88(4) :320–333, 1994.

[91] Rick C. Helmich, Loes C. Derikx, Maaike Bakker, René Scheeringa, Bastiaan R. Bloem, and Ivan Toni. Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease. *Cereb. Cortex*, 20(5) :1175–1186, May 2010.

[92] Rick C. Helmich, Avner Thaler, Bart F.L. van Nuenen, Tanya Gurevich, Anat Mirelman, Karen S. Marder, Susan Bressman, Avi Orr-Urtreger, Nir Giladi, Bastiaan R. Bloem, and Ivan Toni. Reorganization of corticostriatal circuits in healthy G2019s LRRK2 carriers. *Neurology*, 84(4) :399–406, January 2015.

[93] Steven M. Hersch and Robert J. Ferrante. Translating therapies for Huntington's disease from genetic animal models to clinical trials. *NeuroRx*, 1(3) :298–306, July 2004.

[94] Moreau C Lopes R Ryckewaert G Carriere N-Auger F Laloux C Petrault M Devedjian JC Bordet R Defebvre L Jissendi P-Delmaire C Devos D Hopes L, Grolez G. Magnetic resonance imaging features of the nigrostriatal system : Biomarkers of parkinson's disease stages ? *PloS one*, 2016.

[95] A. J. Hughes, S. E. Daniel, L. Kilford, and A. J. Lees. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease : a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 55(3) :181–184, March 1992.

[96] Mark D. Humphries and Kevin Gurney. Network 'Small-World-Ness' : A Quantitative Method for Determining Canonical Network Equivalence. *PLoS ONE*, 3(4) :e0002051, April 2008.

[97] Wolfgang Hänicke Jens Frahm, Klaus-Dietmar Merboldt. Direct flash mr imaging of magnetic field inhomogeneities by gradient compensation. *Magnetic resonance in medecine*, 1988.

[98] Hang Joon Jo, Stephen J. Gotts, Richard C. Reynolds, Peter A. Bandettini, Alex Martin, Robert W. Cox, and Ziad S. Saad. Effective Preprocessing Procedures Virtually Eliminate Distance-Dependent Motion Artifacts in Resting State FMRI. *J Appl Math*, 2013, May 2013.

[99] W Kahle. Atlas de poche d'anatomie. *Flammarion, Paris*, 3, 2002.

[100] D. Vetter Z. Patay Kastler, B. and P. Germain. Comprendre l'irm. manuel d'auto-apprentissage. pages 60, 62, 63, 64, 68, 69, 2001.

[101] Angie A. Kehagia, Roger A. Barker, and Trevor W. Robbins. Cognitive impairment in Parkinson's disease : the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis*, 11(2) :79–92, 2013.

[102] Rebecca Kerestes, Christopher G. Davey, Katerina Stephanou, Sarah Whittle, and Ben J. Harrison. Functional brain imaging studies of youth depression : a systematic review. *Neuroimage Clin*, 4 :209–231, 2014.

[103] Ingo Kilimann, Michel Grothe, Helmut Heinsen, Eduardo Joaquim Lopez Alho, Lea Grinberg, Edson Amaro, Gláucia Aparecida Bento Dos Santos, Rafael Emídio da Silva, Alex J. Mitchell, Giovanni B. Frisoni, Arun L. W. Bokde, Andreas Fellgiebel, Massimo Filippi, Harald Hampel, Stefan Klöppel, and Stefan J. Teipel. Subregional basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease : a multicenter study. *J. Alzheimers Dis.*, 40(3) :687–700, 2014.

[104] Katherine A. Koenig, Mark J. Lowe, Deborah L. Harrington, Jian Lin, Sally Durgerian, Lyla Mourany, Jane S. Paulsen, and Stephen M. Rao. Functional Connectivity of Primary Motor Cortex Is Dependent on Genetic Burden in Prodromal Huntington Disease. *Brain Connect*, 4(7) :535–546, September 2014.

[105] A.H. V Schapira K.R. Chaudhuri, D.G. Healy. Non-motor symptoms of parkinson's disease : diagnosis and management. *Lancet Neurology*, 2006.

[106] Gunnar Krüger and Gary H. Glover. Physiological noise in oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Med.*, 46(4) :631–637, October 2001.

[107] R. Krüger, W. Kuhn, T. Müller, D. Woitalla, M. Graeber, S. Kösel, H. Przuntek, J. T. Epplen, L. Schöls, and O. Riess. Ala30pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat. Genet.*, 18(2) :106–108, February 1998.

[108] K. K. Kwong, J. W. Belliveau, D. A. Chesler, I. E. Goldberg, R. M. Weisskoff, B. P. Poncelet, D. N. Kennedy, B. E. Hoppel, M. S. Cohen, and R. Turner. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 89(12) :5675–5679, June 1992.

[109] A. E. Lang and A. M. Lozano. Parkinson's disease. First of two parts. *N. Engl. J. Med.*, 339(15) :1044–1053, October 1998.

[110] K. W. Lange, T. W. Robbins, C. D. Marsden, M. James, A. M. Owen, and G. M. Paul. L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology (Berl.)*, 107(2-3) :394–404, 1992.

[111] Merritt M Chen X McMurray R Silver M-Factor SA Hu X Langley J, Huddleston DE. Diffusion tensor imaging of the substantia nigra in parkinson's disease revisited. *Human brain mapping*, 2016.

[112] V. Latora and M. Marchiori. Efficient behavior of small-world networks. *Phys. Rev. Lett.*, 87(19) :198701, November 2001.

[113] H. Laufs, A. Kleinschmidt, A. Beyerle, E. Eger, A. Salek-Haddadi, C. Preibisch, and K. Krakow. EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *Neuroimage*, 19(4) :1463–1476, August 2003.

[114] A. D. Lawrence, B. J. Sahakian, and T. W. Robbins. Cognitive functions and corticostriatal circuits : insights from Huntington's disease. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)*, 2(10) :379–388, October 1998.

[115] J.-M. Lee, E. M. Ramos, J.-H. Lee, T. Gillis, J. S. Mysore, M. R. Hayden, S. C. Warby, P. Morrison, M. Nance, C. A. Ross, R. L. Margolis, F. Squitieri, S. Orobello, S. Di Donato, E. Gomez-Tortosa, C. Ayuso, O. Suchowersky, R. J. A. Trent, E. McCusker, A. Novelletto, M. Frontali, R. Jones, T. Ashizawa, S. Frank, M. H. Saint-Hilaire, S. M. Hersch, H. D. Rosas, D. Lucente, M. B. Harrison, A. Zanko, R. K. Abramson, K. Marder, J. Sequeiros, J. S. Paulsen, PREDICT-HD study of the Huntington Study Group (HSG), G. B. Landwehrmeyer, REGISTRY study of the European Huntington's Disease Network, R. H. Myers, HD-MAPS Study Group, M. E. MacDonald, J. F. Gu-

sella, and COHORT study of the HSG. CAG repeat expansion in Huntington disease determines age at onset in a fully dominant fashion. *Neurology*, 78(10) :690–695, March 2012.

[116] Stéphane Lehericy, David E. Vaillancourt, Klaus Seppi, Oury Monchi, Irena Rektorova, Angelo Antonini, Martin J. McKeown, Mario Masellis, Daniela Berg, James B. Rowe, Simon J. G. Lewis, Caroline H. Williams-Gray, Alessandro Tessitore, Hartwig R. Siebner, and International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS)-Neuroimaging Study Group. The role of high-field magnetic resonance imaging in parkinsonian disorders : Pushing the boundaries forward. *Mov. Disord.*, 32(4) :510–525, April 2017.

[117] Stéphane Lehéricy, Étienne C. Hirsch, Pascale Cervera-Piérot, Louis B. Hersh, Serge Bakchine, François Piette, Charles Duyckaerts, Jean-Jacques Hauw, France Javoy-Agid, and Yves Agid. Heterogeneity and selectivity of the degeneration of cholinergic neurons in the basal forebrain of patients with Alzheimer's disease. *J. Comp. Neurol.*, 330(1) :15–31, April 1993.

[118] Van de Moortele PF Francois C Thivard L-Poupon C Swindale N Ugurbil K Kim DS. Lehéricy S1, Ducros M. Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans. *Annals of Neurology*, 2004.

[119] Xia Liang, Jinhui Wang, Chaogan Yan, Ni Shu, Ke Xu, Gaolang Gong, and Yong He. Effects of different correlation metrics and preprocessing factors on small-world brain functional networks : a resting-state functional MRI study. *PLoS ONE*, 7(3) :e32766, 2012.

[120] Irene Litvan, Dag Aarsland, Charles H. Adler, Jennifer G. Goldman, Jaime Kulisevsky, Brit Mollenhauer, Maria C. Rodriguez-Oroz, Alexander I. Tröster, and Daniel Weintraub. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease : critical review of PD-MCI. *Mov. Disord.*, 26(10) :1814–1824, August 2011.

[121] Christian S. Lobsiger and Don W. Cleveland. Glial cells as intrinsic components of non-cell-autonomous neurodegenerative disease. *Nat. Neurosci.*, 10(11) :1355–1360, November 2007.

[122] E. D. Louis, K. E. Anderson, C. Moskowitz, D. Z. Thorne, and K. Marder. Dystonia-predominant adult-onset Huntington disease : association between motor phenotype and age of onset in adults. *Arch. Neurol.*, 57(9) :1326–1330, September 2000.

[123] M. J. Lowe, B. J. Mock, and J. A. Sorenson. Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *Neuroimage*, 7(2) :119–132, February 1998.

[124] C. L. Ludlow, N. P. Connor, and C. J. Bassich. Speech timing in Parkinson's and Huntington's disease. *Brain Lang*, 32(2) :195–214, November 1987.

[125] D. S. Adnan Majid, Adam R. Aron, Wesley Thompson, Sarah Sheldon, Samar Hamza, Diederick Stoffers, Dominic Holland, Jody Goldstein, Jody Corey-Bloom, and Anders M. Dale. Basal ganglia atrophy in prodromal Huntington's disease is detectable over one year using automated segmentation. *Mov. Disord.*, 26(14) :2544–2551, December 2011.

[126] D. S. Adnan Majid, Diederick Stoffers, Sarah Sheldon, Samar Hamza, Wesley K. Thompson, Jody Goldstein, Jody Corey-Bloom, and Adam R. Aron. Automated structural imaging analysis detects premanifest Huntington's disease neurodegeneration within 1 year. *Mov. Disord.*, 26(8) :1481–1488, July 2011.

[127] Dante Mantini, Stefania Della Penna, Laura Marzetti, Francesco de Pasquale, Vittorio Pizzella, Maurizio Corbetta, and Gian Luca Romani. A signal-processing pipeline for magnetoencephalography resting-state networks. *Brain Connect*, 1(1) :49–59, 2011.

[128] Gee M Martin WR, Wieler M. Midbrain iron content in early parkinson disease : a potential biomarker of disease status. *Neurology*, 2008.

[129] Peter McColgan, Adeel Razi, Sarah Gregory, Kiran K. Seunarine, Alexandra Durr, Raymund A.C. Roos, Blair R. Leavitt, Rachael I. Scahill, Chris A. Clark, Doug R. Langbehn, Geraint Rees, Sarah J. Tabrizi, and Track On-HD Investigators. Structural and functional brain network correlates of depressive symptoms in premanifest Huntington's disease. *Hum. Brain Mapp.*, 38(6) :2819–2829, June 2017.

[130] Martin J McKeown, Lars Kai Hansen, and Terrence J Sejnowski. Independent component analysis of functional MRI : what is signal and what is noise ? *Curr Opin Neurobiol*, 13(5) :620–629, October 2003.

[131] Arnaud Messé, Sophie Caplain, Mélanie Pélégrini-Issac, Sophie Blancho, Richard Lévy, Nozar Aghakhani, Michèle Montreuil, Habib Benali, and Stéphane Lehéricy. Specific and Evolving Resting-State Network Alterations in Post-Concussion Syndrome Following Mild Traumatic Brain Injury. *PLoS ONE*, 8(6) :e65470, June 2013.

[132] M.-Marsel Mesulam. Cholinergic circuitry of the human nucleus basalis and its fate in Alzheimer's disease. *J. Comp. Neurol.*, 521(18) :4124–4144, December 2013.

[133] Levey AI Wainer BH. Mesulam MM, Mufson EJ. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain : cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia in-

nominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurolgy*, 1983.

[134] Katell Mevel, Gaël Chételat, Francis Eustache, and Béatrice Desgranges. The default mode network in healthy aging and Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*, 2011 :535816, 2011.

[135] Raffaella Migliaccio, Cécile Gallea, Aurélie Kas, Vincent Perlbarg, Dalila Samri, Laura Trotta, Agnès Michon, Lucette Lacomblez, Bruno Dubois, Stéphane Lehericy, and Paolo Bartolomeo. Functional Connectivity of Ventral and Dorsal Visual Streams in Posterior Cortical Atrophy. *J. Alzheimers Dis.*, 51(4) :1119–1130, 2016.

[136] DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neuroscience*, 1990.

[137] M. Newman. The Structure and Function of Complex Networks. *SIAM Rev.*, 45(2) :167–256, January 2003.

[138] Thomas E. Nichols and Andrew P. Holmes. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging : a primer with examples. *Hum Brain Mapp*, 15(1) :1–25, January 2002.

[139] Omar F.F. Odish, Annette A. van den Berg-Huysmans, Simon J.A. van den Bogaard, Eve M. Dumas, Ellen P. Hart, Serge A.R.B. Rombouts, Jeroen van der Grond, Raymund A.C. Roos, and on behalf of the TRACK-HD Investigator Group. Longitudinal resting state fMRI analysis in healthy controls and premanifest Huntington's disease gene carriers : A three-year follow-up study. *Hum. Brain Mapp.*, 36(1) :110–119, January 2015.

[140] Planetta PJ Li H Burciu RG Snyder AF-Lai S Okun MS Vaillancourt DE Ofori E, Pasternak O. Longitudinal changes in free-water within the substantia nigra of parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 2015.

[141] S Ogawa, T M Lee, A R Kay, and D W Tank. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87(24) :9868–9872, December 1990.

[142] A. M. Owen, A. C. Roberts, J. R. Hodges, B. A. Summers, C. E. Polkey, and T. W. Robbins. Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain*, 116 (Pt 5) :1159–1175, October 1993.

[143] S. J. Palmer, L. Eigenraam, T. Hoque, R. G. McCaig, A. Troiano, and M. J. McKeown. Levodopa-sensitive, dynamic changes in effective connectivity during simultaneous movements in Parkinson's disease. *Neuroscience*, 158(2) :693–704, January 2009.

[144] J. S. Paulsen, R. E. Ready, J. M. Hamilton, M. S. Mega, and J. L. Cummings. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 71(3) :310–314, September 2001.

[145] Jane S. Paulsen, Michael Hayden, Julie C. Stout, Douglas R. Langbehn, Elizabeth Aylward, Christopher A. Ross, Mark Guttman, Martha Nance, Karl Kieburtz, David Oakes, Ira Shoulson, Elise Kayson, Shannon Johnson, Elizabeth Penziner, and Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group. Preparing for preventive clinical trials : the Predict-HD study. *Arch. Neurol.*, 63(6) :883–890, June 2006.

[146] Jane S. Paulsen, Carissa Nehl, Karin Ferneyhough Hoth, Jason E. Kanz, Michelle Benjamin, Rachel Conybeare, Bradley McDowell, and Beth Turner. Depression and stages of Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 17(4) :496–502, 2005.

[147] Guerry M. Peavy, Mark W. Jacobson, Jody L. Goldstein, Joanne M. Hamilton, Amy Kane, Anthony C. Gamst, Stephanie L. Lessig, J. C. Lee, and Jody Corey-Bloom. Cognitive and Functional Decline in Huntington's Disease : Dementia Criteria Revisited. *Mov Disord*, 25(9) :1163–1169, July 2010.

[148] Govinda R. Poudel, Gary F. Egan, Andrew Churchyard, Phyllis Chua, Julie C. Stout, and Nellie Georgiou-Karistianis. Abnormal synchrony of resting state networks in premanifest and symptomatic Huntington disease : the IMAGE-HD study. *J Psychiatry Neurosci*, 39(2) :87–96, March 2014.

[149] Jonathan D. Power, Kelly A. Barnes, Abraham Z. Snyder, Bradley L. Schlaggar, and Steven E. Petersen. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage*, 59(3) :2142–2154, February 2012.

[150] Jonathan D. Power, Anish Mitra, Timothy O. Laumann, Abraham Z. Snyder, Bradley L. Schlaggar, and Steven E. Petersen. Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *Neuroimage*, 84 :320–341, January 2014.

[151] Patrice Péran, Jean-François Démonet, Cyril Pernet, and Dominique Cardebat. Verb and noun generation tasks in Huntington's disease. *Mov. Disord.*, 19(5) :565–571, May 2004.

[152] Tamara Pringsheim, Katie Wiltshire, Lundy Day, Jonathan Dykeman, Thomas Steeves, and Nathalie Jette. The incidence and prevalence of Huntington's disease : a systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.*, 27(9) :1083–1091, August 2012.

[153] Nadya Pyatigorskaya, Marie Mongin, Romain Valabregue, Lydia Yahia-Cherif, Claire Ewenczyk, Cyril Poupon, Eden Debellemaniere, Marie Vidailhet, Isabelle Arnulf, and Stephane Lehéricy. Medulla oblongata damage and cardiac autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Neurology*, page 10.1212/WNL.0000000000003426, November 2016.

[154] Corvol JC Valabregue R Yahia-Cherif L Poupon F Cormier-Dequaire F Siebner H Klebe S Vidailhet M Brice A Lehericy S Pyatigorskaya N, Sharman M. High nigral iron deposition in lrrk2 and parkin mutation carriers using r2* relaxometry. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2015.

[155] Marcus E. Raichle, Ann Mary MacLeod, Abraham Z. Snyder, William J. Powers, Debra A. Gusnard, and Gordon L. Shulman. A default mode of brain function. *PNAS*, 98(2) :676–682, January 2001.

[156] Peter Redgrave, Manuel Rodriguez, Yoland Smith, Maria C. Rodriguez-Oroz, Stephane Lehericy, Hagai Bergman, Yves Agid, Mahlon R. DeLong, and Jose A. Obeso. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia : implications for Parkinson's disease. *Nat. Rev. Neurosci.*, 11(11) :760–772, 2010.

[157] Jaap C. Reijneveld, Sophie C. Ponten, Henk W. Berendse, and Cornelis J. Stam. The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain. *Clin Neurophysiol*, 118(11) :2317–2331, November 2007.

[158] Neutel D Guedes LC-Coelho M Rosa MM Azevedo P Ferreira J Abreu D Goncalves N Nunes RG Campos J Ferreira JJ Reimao S, Pita Lobo P. Substantia nigra neuromelanin-mr imaging differentiates essential tremor from parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2015.

[159] Nunes RG Pita Lobo P-Neutel D Abreu D Goncalves N Campos J Ferreira JJ Reimao S, Ferreira S. Magnetic resonance correlation of iron content with neuromelanin in the substantia nigra of early-stage parkinson's disease. *European journal of neurology*, 2016.

[160] Pinter B Krismer F Scherfler C Esterhammer R Kremser C Schocke M Wenning GK Poewe W Seppi K Reiter E, Mueller C. Dorsolateral nigral hyperintensity on 3.0t susceptibility-weighted imaging in neurodegenerative parkinsonism. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2015.

[161] Raymund A. C. Roos. Huntington's disease : a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*, 5 :40, December 2010.

[162] H. D. Rosas, N. D. Hevelone, A. K. Zaleta, D. N. Greve, D. H. Salat, and B. Fischl. Regional cortical thinning in preclinical Huntington disease

and its relationship to cognition. *Neurology*, 65(5) :745–747, September 2005.

[163] Christopher A. Ross and Sarah J. Tabrizi. Huntington's disease : from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol*, 10(1) :83–98, January 2011.

[164] Mikail Rubinov and Olaf Sporns. Complex network measures of brain connectivity : uses and interpretations. *Neuroimage*, 52(3) :1059–1069, September 2010.

[165] C. Bungener S. Montel, A.-M. Bonnet. Quality of life in relation to mood, coping strategies, and dyskinesia in parkinson's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 2009.

[166] Barbara J. Sahakian, Robin G. Morris, John L. Evenden, Andrew Heald, Raymond Levy, Michael Philpot, and Trevor W. Robbins. A COMPARATIVE STUDY OF VISUOSPATIAL MEMORY AND LEARNING IN ALZHEIMER-TYPE DEMENTIA AND PARKINSON'S DISEASE. *Brain*, 111(3) :695–718, June 1988.

[167] E. Sapp, C. Schwarz, K. Chase, P. G. Bhide, A. B. Young, J. Penney, J. P. Vonsattel, N. Aronin, and M. DiFiglia. Huntingtin localization in brains of normal and Huntington's disease patients. *Ann. Neurol.*, 42(4) :604–612, October 1997.

[168] Theodore D. Satterthwaite, Mark A. Elliott, Raphael T. Gerraty, Kosha Ruparel, James Loughead, Monica E. Calkins, Simon B. Eickhoff, Hakon Hakonarson, Ruben C. Gur, Raquel E. Gur, and Daniel H. Wolf. An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *Neuroimage*, 64 :240–256, January 2013.

[169] Daniel L Schacter and Donna Rose Addis. The cognitive neuroscience of constructive memory : remembering the past and imagining the future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 362(1481) :773–786, May 2007.

[170] Wang R Dai G D'Arceuil HE de Crespigny AJ Wedeen VJ. Schmahmann JD1, Pandya DN. Association fibre pathways of the brain : parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*, 2007.

[171] Gontu V Morgan PS Bajaj N Auer DP Schwarz ST, Abaei M. Diffusion tensor imaging of nigral degeneration in parkinson's disease : A region-of-interest and voxel-based study at 3 t and systematic review with meta-analysis. *Neuroimage Clin*, 2013.

[172] Morgan PS Bajaj N Gowland PA Auer DP Schwarz ST, Afzal M. The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome - a new accurate test of

parkinson's disease : A case-control and retrospective cross-sectional mri study at 3t. *PloS one*, 2014.

[173] Tyler M. Seibert, D.S. Adnan Majid, Adam R. Aron, Jody Corey-Bloom, and James B. Brewer. Stability of resting fMRI interregional correlations analyzed in subject-native space : a one-year longitudinal study in healthy adults and premanifest Huntington's disease. *Neuroimage*, 59(3) :2452–2463, February 2012.

[174] Klaus Seppi, Cristina Sampaio, Martin Sawires, João Costa, and Werner Poewe. Treatment of psychosis in Parkinson´s disease. October 2005. DOI : 10.1002/14651858.CD005505.

[175] Michael Sharman, Romain Valabregue, Vincent Perlbarg, Linda Marrakchi-Kacem, Marie Vidailhet, Habib Benali, Alexis Brice, and Stephane Lehéricy. Parkinson's disease patients show reduced cortical-subcortical sensorimotor connectivity. *Mov. Disord.*, 28(4) :447–454, April 2013.

[176] Paul A. Shelton and David S. Knopman. Ideomotor Apraxia in Huntington's Disease. *Arch Neurol*, 48(1) :35–41, January 1991.

[177] Stephen M. Smith, Peter T. Fox, Karla L. Miller, David C. Glahn, P. Mickle Fox, Clare E. Mackay, Nicola Filippini, Kate E. Watkins, Roberto Toro, Angela R. Laird, and Christian F. Beckmann. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 106(31) :13040–13045, August 2009.

[178] Bakker M Overeem S Helmich RC Bloem BR Toni I Snijders AH, Leunissen I. Gait-related cerebral alterations in patients with parkinson's disease with freezing of gait. *Brain : a journal of neurology*, 2011.

[179] O. Sporns, G. Tononi, and G. M. Edelman. Connectivity and complexity : the relationship between neuroanatomy and brain dynamics. *Neural Netw*, 13(8-9) :909–922, November 2000.

[180] Olaf Sporns, Dante R. Chialvo, Marcus Kaiser, and Claus C. Hilgetag. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)*, 8(9) :418–425, September 2004.

[181] Olaf Sporns and Christopher J. Honey. Small worlds inside big brains. *PNAS*, 103(51) :19219–19220, December 2006.

[182] C. Bungener S.R. Montel. Coping and quality of life of patients with parkinson disease who have undergone deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Surgical Neurology*, 2009.

[183] Stephen Strother, Stephen La Conte, Lars Kai Hansen, Jon Anderson, Jin Zhang, Sujit Pulapura, and David Rottenberg. Optimizing the fMRI data-processing pipeline using prediction and reproducibility performance

metrics : I. A preliminary group analysis. *Neuroimage*, 23 Suppl 1 :S196–207, 2004.

[184] Lee J Kim EY Sung YH, Noh Y. Drug-induced parkinsonism versus idiopathic parkinson disease : Utility of nigrosome 1 with 3-t. *Imaging. Radiology*, 2016.

[185] Konrad Szewczyk-Krolikowski, Ricarda A. L. Menke, Michal Rolinski, Eugene Duff, Gholamreza Salimi-Khorshidi, Nicola Filippini, Giovanna Zamboni, Michele T. M. Hu, and Clare E. Mackay. Functional connectivity in the basal ganglia network differentiates PD patients from controls. *Neurology*, 83(3) :208–214, July 2014.

[186] Sarah J. Tabrizi, Douglas R. Langbehn, Blair R. Leavitt, Raymund Ac Roos, Alexandra Durr, David Craufurd, Christopher Kennard, Stephen L. Hicks, Nick C. Fox, Rachael I. Scahill, Beth Borowsky, Allan J. Tobin, H. Diana Rosas, Hans Johnson, Ralf Reilmann, Bernhard Landwehrmeyer, Julie C. Stout, and TRACK-HD investigators. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study : cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol*, 8(9) :791–801, September 2009.

[187] Sarah J. Tabrizi, Rachael I. Scahill, Alexandra Durr, Raymund Ac Roos, Blair R. Leavitt, Rebecca Jones, G. Bernhard Landwehrmeyer, Nick C. Fox, Hans Johnson, Stephen L. Hicks, Christopher Kennard, David Craufurd, Chris Frost, Douglas R. Langbehn, Ralf Reilmann, Julie C. Stout, and TRACK-HD Investigators. Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study : the 12-month longitudinal analysis. *Lancet Neurol*, 10(1) :31–42, January 2011.

[188] N. Tambasco, V. Belcastro, P. Sarchielli, P. Floridi, L. Pierguidi, C. Menichetti, A. Castrioto, P. Chiarini, L. Parnetti, P. Eusebi, P. Calabresi, and A. Rossi. A magnetization transfer study of mild and advanced Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.*, 18(3) :471–477, March 2011.

[189] Marc Teichmann, Emmanuel Dupoux, Sid Kouider, and Anne-Catherine Bachoud-Lévi. The role of the striatum in processing language rules : evidence from word perception in Huntington's disease. *J Cogn Neurosci*, 18(9) :1555–1569, September 2006.

[190] Marc Teichmann, Emmanuel Dupoux, Sid Kouider, Pierre Brugières, Marie-Françoise Boissé, Sophie Baudic, Pierre Cesaro, Marc Peschanski, and Anne-Catherine Bachoud-Lévi. The role of the striatum in rule application : the model of Huntington's disease at early stage. *Brain*, 128(5) :1155–1167, May 2005.

[191] Steinbusch HW Visser-Vandewalle V. Temel Y1, Blokland A. The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Prog Neurobiol*, 2005.

[192] Dardo Tomasi and Nora D. Volkow. Gender differences in brain functional connectivity density. *Hum. Brain Mapp.*, 33(4) :849–860, April 2012.

[193] Paul G. Unschuld, Suresh E. Joel, Xinyang Liu, Megan Shanahan, Russell L. Margolis, Kevin M. Biglan, Susan S. Bassett, David J. Schretlen, Graham W. Redgrave, Peter C. M. van Zijl, James J. Pekar, and Christopher A. Ross. Impaired cortico-striatal functional connectivity in prodromal Huntington's Disease. *Neurosci. Lett.*, 514(2) :204–209, April 2012.

[194] Pierre-François Van de Moortele, Josef Pfeuffer, Gary H. Glover, Kamil Ugurbil, and Xiaoping Hu. Respiration-induced B0 fluctuations and their spatial distribution in the human brain at 7 Tesla. *Magn. Reson. Med.*, 47(5) :888–895, May 2002.

[195] Koene R. A. Van Dijk, Mert R. Sabuncu, and Randy L. Buckner. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *Neuroimage*, 59(1) :431–438, January 2012.

[196] Dolores Vilas, Alex Iranzo, Eduardo Tolosa, Iban Aldecoa, Joan Berenguer, Isabel Vilaseca, Carles Martí, Mónica Serradell, Francisco Lomeña, Llucia Alós, Carles Gaig, Joan Santamaria, and Ellen Gelpi. *Lancet Neurol*, 15(7) :708–718, June 2016.

[197] Justin L. Vincent, Abraham Z. Snyder, Michael D. Fox, Benjamin J. Shannon, Jessica R. Andrews, Marcus E. Raichle, and Randy L. Buckner. Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network. *J. Neurophysiol.*, 96(6) :3517–3531, December 2006.

[198] Jean Paul G. Vonsattel. Huntington disease models and human neuropathology : similarities and differences. *Acta Neuropathol.*, 115(1) :55–69, January 2008.

[199] Francis O. Walker. Huntington's disease. *Lancet*, 369(9557) :218–228, January 2007.

[200] Yu Wang, Min Shi, Kathryn A. Chung, Cyrus P. Zabetian, James B. Leverenz, Daniela Berg, Karin Srulijes, John Q. Trojanowski, Virginia M.-Y. Lee, Andrew D. Siderowf, Howard Hurtig, Irene Litvan, Mya C. Schiess, Elaine R. Peskind, Masami Masuda, Masato Hasegawa, Xiangmin Lin, Catherine Pan, Douglas Galasko, David S. Goldstein, Poul Henning Jensen, Hui Yang, Kevin C. Cain, and Jing Zhang. Phosphorylated alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Sci Transl Med*, 4(121) :121ra20, February 2012.

[201] Duncan J. Watts and Steven H. Strogatz. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393(6684) :440–442, June 1998.

[202] Duda JE Wolk DA Doshi J Xie SX Davatzikos C Clark CM Siderowf A Weintraub D, Dietz N. Alzheimer's disease pattern of brain atrophy predicts cognitive decline in parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 2012.

[203] Andreas Weissenbacher, Christian Kasess, Florian Gerstl, Rupert Lanzenberger, Ewald Moser, and Christian Windischberger. Correlations and anticorrelations in resting-state functional connectivity MRI : a quantitative comparison of preprocessing strategies. *Neuroimage*, 47(4) :1408–1416, October 2009.

[204] Cornelius J. Werner, Imis Dogan, Christian Saß, Shahram Mirzazade, Johannes Schiefer, N. Jon Shah, Jörg B. Schulz, and Kathrin Reetz. Altered resting-state connectivity in Huntington's disease. *Hum Brain Mapp*, 35(6) :2582–2593, June 2014.

[205] Edward J. Wild, Ese E. Mudanohwo, Mary G. Sweeney, Susanne A. Schneider, Jon Beck, Kailash P. Bhatia, Martin N. Rossor, Mary B. Davis, and Sarah J. Tabrizi. Huntington's disease phenocopies are clinically and genetically heterogeneous. *Mov. Disord.*, 23(5) :716–720, April 2008.

[206] Richard G. Wise, Kojiro Ide, Marc J. Poulin, and Irene Tracey. Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD signal. *Neuroimage*, 21(4) :1652–1664, April 2004.

[207] Yulia Worbe, Caroline Malherbe, Andreas Hartmann, Mélanie Pélégrini-Issac, Arnaud Messé, Marie Vidailhet, Stéphane Lehéricy, and Habib Benali. Functional immaturity of cortico-basal ganglia networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 135(Pt 6) :1937–1946, June 2012.

[208] Changwei W. Wu, Chia-Lin Chen, Po-Yu Liu, Yi-Ping Chao, Bharat B. Biswal, and Ching-Po Lin. Empirical evaluations of slice-timing, smoothing, and normalization effects in seed-based, resting-state functional magnetic resonance imaging analyses. *Brain Connect*, 1(5) :401–410, 2011.

[209] Tao Wu, Liang Wang, Yi Chen, Cheng Zhao, Kuncheng Li, and Piu Chan. Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.*, 460(1) :6–10, August 2009.

[210] F. Xiang, E. W. Almqvist, M. Huq, A. Lundin, M. R. Hayden, L. Edström, M. Anvret, and Z. Zhang. A Huntington disease-like neurodegenerative disorder maps to chromosome 20p. *Am. J. Hum. Genet.*, 63(5) :1431–1438, November 1998.

[211] J. Xiong, L. M. Parsons, J. H. Gao, and P. T. Fox. Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images. *Hum Brain Mapp*, 8(2-3) :151–156, 1999.

[212] Chao-Gan Yan, Brian Cheung, Clare Kelly, Stan Colcombe, R. Cameron Craddock, Adriana Di Martino, Qingyang Li, Xi-Nian Zuo, F. Xavier Castellanos, and Michael P. Milham. A comprehensive assessment of regional variation in the impact of head micromovements on functional connectomics. *Neuroimage*, 76 :183–201, August 2013.

[213] Chao-Gan Yan, R. Cameron Craddock, Yong He, and Michael P. Milham. Addressing head motion dependencies for small-world topologies in functional connectomics. *Front Hum Neurosci*, 7 :910, 2013.

[214] Dormont D Malandain G Ourselin S Tandé D Karachi C Ayache N Cornu P Agid Y. Yelnik J1, Bardinet E. A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. i. atlas construction based on immunohistochemical and mri data. *Neuroimage*, 2007.

[215] B. T. Thomas Yeo, Fenna M. Krienen, Jorge Sepulcre, Mert R. Sabuncu, Danial Lashkari, Marisa Hollinshead, Joshua L. Roffman, Jordan W. Smoller, Lilla Zöllei, Jonathan R. Polimeni, Bruce Fischl, Hesheng Liu, and Randy L. Buckner. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.*, 106(3) :1125–1165, September 2011.

[216] Y. Zhang, M. Brady, and S. Smith. Segmentation of brain mr images through a hidden markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Transaction on Medical Imaging*, 2001.

[217] Xi-Nian Zuo and Xiu-Xia Xing. Test-retest reliabilities of resting-state FMRI measurements in human brain functional connectomics : a systems neuroscience perspective. *Neurosci Biobehav Rev*, 45 :100–118, September 2014.