Optimisation de l'IRMf BOLD pour l'étude de l'activation des ganglions de la base. : Application à la maladie de Parkinson.

Miguel Ulla

▶ **To cite this version:**

Miguel Ulla. Optimisation de l'IRMf BOLD pour l'étude de l'activation des ganglions de la base. : Application à la maladie de Parkinson.. Médecine humaine et pathologie. Université d'Auvergne - Clermont-Ferrand I, 2013. Français. NNT : 2013CLF1MM07 . tel-01875807

HAL Id: tel-01875807

https://theses.hal.science/tel-01875807

Submitted on 17 Sep 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 BLAISE PASCAL — UNIVERSITÉ D'AUVERGNE

Année 2013 — N° 07-DOC

ECOLE DOCTORALE
DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

N° 07-DOC

Thèse

Présentée à l'Université d'Auvergne
Pour l'obtention du grade de DOCTEUR

Spécialité :
NEUROSCIENCES

Soutenue le 25 juin 2013

Miguel ULLA

Optimisation de l'IRMf BOLD pour l'étude de l'activation des ganglions de la base: application à la maladie de Parkinson

Dr Jean Marie BONNY	INRA, Clermont-Ferrand	Directeur de thèse
Pr Franck DURIF	EA 7980, Clermont-Ferrand	Directeur de thèse
Pr Jean Luc HOUETO	LNEC, Inserm U-1084, Poitiers	Rapporteur
Pr Jean Philippe RANJEVA	CNRS UMR 6612, Marseille	Rapporteur
Pr Marc VERIN	INCR, EA 4712, Rennes	Examinateur

A Gosia, Inès et Alexandre

A mes parents et à ma sœur

A ma famille

A mes amis

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier les Prs Jean Luc HOUETO et Jean Philippe RANJEVA d'avoir accepté d'être les rapporteurs scientifiques de cette thèse, ainsi que le Pr Marc Vérin d'avoir accepté de la juger. Je leur suis très reconnaissant du temps et de l'énergie qu'ils ont consacré cette évaluation.

Je souhaite également remercier mes deux directeurs de thèse qui m'ont fait progresser dans l'art de trouver un compromis !

Le Pr Franck Durif qui m'a accueilli dans son équipe à la fin de mon internat et qui m'a toujours laissé la liberté de choix sur mes thématiques de recherche et l'organisation de mon travail. Je le remercie de m'avoir permis de me lancer dans cette aventure.

Le Dr Jean Marie Bonny qui a ouvert les portes de l'INRA à un médecin ! Je le remercie de sa patience et de son abnégation. Il en fallait pour inculquer les bases de la biophysique au néophyte que j'étais. Il m'a fait aimer l'imagerie, discipline aride s'il en est.

Un grand merci à tous ceux qui de près ou de loin, directement ou indirectement, volontairement ou involontairement, ont aidé à que cette thèse arrive à son terme. Il en a fallu de la patiente. Par peur d'oublier quelqu'un, je ne citerais personne… :

Je pense à tous les membres du service de Neurologie, qui ont accepté la surcharge de travail lié à mes absences, qui me cherchaient à l'IRM alors que j'étais à l'INRA, ou pas…

Je pense aux membres de l'EA, que de réunions !

Je pense à l'équipe de l'IRM, que de samedis passés en famille. Si Inès et Alexandre deviennent médecins (même si je ne leur souhaite pas malheur), ils seront assurément radiologues !

Je pense à l'équipe de l'INRA, qui a accueilli avec gentillesse ce médecin qui ne savait pas ce qu'était une pipette pasteur. On a passé du temps à opérer des rats et à les regarder tourner dans leurs cages en carton. Vive la recherche !

Et enfin, un grand merci à tous ceux que j'ai oublié…

Abréviations

MP : maladie de Parkinson

GB : ganglions de la base

IRM : imagerie par résonance magnétique

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

BOLD: Blood oxygen level dependent.

SN : substance noire

SNc : substance noire par compacta

SNr : substance noire par reticulata

MPTP : 1-méthyl-1,2,4,6-tétrahydropyridine

MPP^+ : 1-méthyl-4-phénylpyridinium

ATV : aire tegmentale ventrale

GP : globus pallidus, pallidum

GPi : globus pallidus interne, pallidum interne

GPe : globus pallidus externe, pallidum externe

NST : noyau sous-thalamique

PV : pallidum ventral

PVl : pallidum ventral latéral

PVm : pallidum ventral médian

NPP : le noyau pédonculo-pontin

ARR : aire rétrorubrale

CM/Pf : complexe central-médian/parafasciculaire du thalamus

TCSP : troubles du comportement moteur en sommeil paradoxal

RBD : REM behavior disorder, TCSP en anglais

TCI : troubles du contrôle des impulsions

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

AA : acide aminé

MAO : monoamine oxydase

COMT : catéchol-O-méthyl-transférase

SCP : stimulation cérébrale profonde

Vim : noyau ventral intermédiaire du thalamus

TEP : tomographie par émission de positons

TE : temps d'écho

GE : écho de gradient

SE : écho de spin

EPI: echo-planar imaging (imagerie écho-planaire)

CBF: cerebral blood flow (débit sanguin cérébral)

CBV : cerebral blood volume (volume sanguin cérébral)

CMRglu: cerebral metabolic rate of glucose

$CMRO_2$: cerebral metabolic rate of O_2

PA : potentiel d'action

OEF : oxygen extraction factor

HbO_2: oxyhémoglobine

HRF: hemodynamic response function

CNR: contrast-to-noise ratio (rapport contraste-sur-bruit)

ROI : region of interest (région d'intérêt)

SMC : sensorimotor cortex (cortex sensori-moteur)

SMA : supplementary motor area (aire motrice supplémentaire)

rCBF : regional cerebral blood flow (débit sanguin cerebral régional)

Table des matières

Remerciements 3

Abréviations 4

Table des matières 6

Préambule 7

Partie Bibliographie 8

Objectifs 97

Article n°1 98

Is R2* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease? A longitudinal follow-up

Article n°2 118

Analysis of subcortical activations elicited by motor task using BOLD fMRI in human brain

Conclusion générale 137

Références bibliographiques 140

Publications 164

Annexes 166

Résumé

Préambule

Ce travail de thèse s'inscrit dans le projet de notre équipe d'accueil visant à étudier les mécanismes biochimiques et neuronaux impliqués dans les troubles neuropsychiatriques de la maladie de Parkinson, et notamment dans l'addiction aux drogues dopaminergiques et les troubles du contrôle des impulsions (addictions comportementales). Nous débuterons donc notre partie bibliographique par une revue sur la maladie de Parkinson, actuellement considérée comme la *quintessence* d'une maladie neuropsychiatrique (Weintraub and Burn 2011), alors que pendant des décennies elle a été considérée comme une maladie essentiellement motrice. Dans cette partie nous soulignerons notamment le rôle central des ganglions de la base dans la physiopathologie de la maladie et donc de ses symptômes neuropsychiatriques.

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle par contraste BOLD est un outil permettant l'étude des réseaux neuronaux impliqués dans différents processus cognitifs, de par l'équilibre entre une bonne résolution temporelle et spatiale. Nous avons donc souhaité développer cette technique dans le cadre de notre équipe de recherche. Cependant cette technique, qui a été optimisée pour l'étude des activations corticales, est souvent mise en défaut pour mettre en évidence des activations au niveau des ganglions de la base. La deuxième partie de notre travail bibliographique va donc s'attacher, après une synthèse des connaissances sur l'IRMf BOLD, à cerner les causes potentielles de ces difficultés.

Notre travail expérimental s'est attaché à comprendre les difficultés de détection des activations dans les ganglions de la base en IRMf BOLD afin d'optimiser cette technique pour l'étude de la maladie de Parkinson. Ces expérimentations sont synthétisées sous la forme de deux articles, l'un déjà publié, l'autre en voie de soumission.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

PLAN PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Maladie de Parkinson 13

I.1 Historique et définition 14

I.2. Etiopathogénie 17

I.2.1. Epidémiologie 17

I.2.2. Hypothèses étiopathogéniques 18
I.2.2.1. Facteurs environnementaux 18
I.2.2 1.1. Facteurs de risque *19*
I.2.2 1.2. Facteurs protecteurs *20*
I.2.2.2. Facteurs génétiques 20

I.2.3. Neuropathologie 22
I.2.3.1. Corps de Lewy/α-synucleine 22
I.2.3.2. Evolution du processus dégénératif (théorie de Braak) 23

I.2.4. Mécanisme de la mort neuronale 23
I.2.4.1. Agrégation protéique 24
I.2.4.2. Dysfonction mitochondriale 24
I.2.4.2. Métabolisme du fer 25
I.2.4.4. Mécanismes immunologique et inflammatoire 26
I.2.4.5. Apoptose 27

I.3. Physiopathologie 28

I.3.1. Ganglions de la base 28
I.3.1.1. Anatomie 28
I.3.1.2. Organisation structurelle et fonctionnelle 29
I.3.1.2.1. Organisation intrinsèque *29*
I.3.1.2.2. Organisation extrinsèque en boucles cortico-sous-corticales *31*
I.3.1.2.3. Intégration des différentes boucles *32*
I.3.1.2.4. Interneurones *33*

I.3.2. Système dopaminergique 34
I.3.2.1. Voies dopaminergiques 34
I.3.2.2. Récepteurs dopaminergiques 35

I.3.3. Modèle physiopathologique de la MP 35

I.4. Clinique 37

I.4.1. Symptômes moteurs 37

I.4.2. Symptômes non-moteurs 38
I.4.2.1. Symptômes neuropsychiatriques 39
I.4.2.2. Atteinte cognitive 40
I.4.2.2.1. Perturbation de processus cognitifs et émotionnels 40
I.4.2.2.2. Troubles cognitifs modérées 41
I.4.2.2.3. Démence parkinsonienne 41
I.4.2.3. Autres symptômes 42
I.4.2.4. Phase pré-motrice 43

I.4.3. Complications des traitements 43
I.4.3.1. Fluctuations motrices et dyskinésies 43
I.4.3.2. Fluctuations non-motrices 44
I.4.3.3. Complications neuropsychiatriques 44

I.4.4. évolution de la maladie/facteurs pronostics 45

I.4.5. diagnostic 46
I.4.5.1. critères diagnostics 46
I.4.5.2. échelles d'évaluation 48

I.5. Thérapeutique 49

I.5.1. Traitements neuroprotecteurs 49

I.5.2. Traitements pharmacologiques 50
I.5.2.1. Métabolisme de la dopamine 50
I.5.2.2. Levo-Dopa 51
I.5.2.3. Agonistes dopaminergiques 52
I.5.2.4. Inhibiteurs enzymatiques 52
I.5.2.5. Autres 53
I.5.2.6. Molécules à l'essai 54

I.5.3. Traitements non pharmacologiques 54

I.5.4. Chirurgie 55
I.5.4.1. Chirurgie lésionnelle 55
I.5.4.2. Stimulation cérébrale profonde 56
I.5.4.3. Autres techniques 57

I.5.5. Prise en charge des troubles non moteurs 58
I.5.5.1. Troubles neuropsychiatriques 58
I.5.5.2. Troubles cognitifs 59

II. Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle par contraste BOLD 60

II.1. Introduction 61

II.1.1. Etude des fonctions cérébrales 62

II.1.2. Historique de l'IRMf 63

II.1.3. Principes de l'IRMf 64
II.1.3.1. Résonance magnétique nucléaire 64
II.1.3.2. Codage spatial 65
II.1.3.2. Contraste T_2* 65

II.2. De l'activité neuronale à l'effet BOLD (ΔR_2*) 67

II.2.1. Couplage neurovasculaire : de l'activité neuronale à la variation de l'oxygénation sanguine 68
II.2.1.1. Activité neuronale 68
II.2.1.2. Réponses hémodynamique et métabolique 68
II.2.1.3. Modèles dynamiques du couplage neurovasculaire 69

II.2.2. Facteurs de modulation du couplage neurovasculaire 71
II.2.2.1. Anatomie microvasculaire cérébrale 71
II.2.2.2. Mécanismes cellulaires du couplage neurovasculaire 73

II.2.3. Effet BOLD : de la variation de l'oxygénation sanguine au ΔR_2* 74
II.2.3.1. Propriétés paramagnétiques de la désoxyhémoglobine 75
II.2.3.2. Biophysique de l'effet BOLD 76

II.3. De l'effet BOLD (ΔR_2*) au signal BOLD (ΔS) 77

II.3.1. Détection du signal BOLD 78
II.3.1.1. Principes 78
II.3.1.2. Sensibilité 79
*II.3.1.2.1. sensibilité de détection du ΔR_2** *79*
II.3.1.2.2. amplitude du signal BOLD *80*
II.3.1.2.3. Bruit *82*
II.3.1.3. Spécificité 83

II.3.2. Paradigmes 83
II.3.2.1. Paradigmes en bloc 84
II.3.2.2. Paradigmes évènementiels 84

II.3.3. Traitement du signal 85
II.3.3.1. Prétraitement 85
II.3.3.2. Traitement statistique 86
II.3.3.2.1. Approche basée sur un modèle *87*
II.3.3.2.2. Approche exploratoire *88*
II.3.3.2.3. Intérêt de l'analyse en régions d'intérêt (ROI) *89*

II.4. Application de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle à la maladie de Parkinson 90

II.4.1. Difficultés d'activation des GB (exemple des tâches motrices) 90
II.4.1.1. Sujets sains 91
II.4.1.2. Sujets atteints de MP 92

II.4.2. Particularités anatomiques des ganglions de la base 94

II.4.3. Problématiques liées à la MP 95

I. Maladie de Parkinson

I.1. Historique et définition

La maladie de Parkinson (MP), dont il est classique d'attribuer la première description a James Parkinson (Parkinson 1817), existe probablement depuis des millénaires. La Bible offre au moins 2 descriptions de tremblements dans les livres de Job et d'Ecclésiaste (Garcia-Ruiz 1996). Un papyrus égyptien de la XIX^{ème} dynastie (1350-1200 avant J.C.) fait référence à un roi âgé présentant une diminution des mouvements de la face avec bouche entrouverte et hypersalivation (Garcia Ruiz 2004). De manière plus détaillée, un traité de médecine ayurvédique (médecine traditionnelle indienne), datant de l'an 1000 avant notre ère, fait référence à une maladie nommée *kampavata* (*kampa* signifiant tremblement et *vata* diminution des mouvements musculaires) qui avait comme symptômes une diminution des mouvements, un excès de salive, une somnolence et un regard « reptilien ». Cette pathologie était traitée par des extraits de pois mascate (*Mucuna pruniens*), plante riche en levo-dopa (Manyam 1990; Nagashayana, Sankarankutty et al. 2000; Garcia Ruiz 2004). Dans la Grèce antique, Galien de Pergame (vers 129-201) fait référence aux changements posturaux et au tremblement de ce que deviendra la maladie de Parkinson, et est le premier à distinguer le tremblement d'action du tremblement de repos (Garcia Ruiz 2004). Il s'en suit une période de silence jusqu'au XVII^{ème} siècle, ou le chirurgien néerlandais Nicolas Tulp publie en 1641, dans ses *Observationes medicaes*, le cas d'un forgeron présentant un tremblement de repos (Koehler and Keyser 1997). Aux cours des XVII^{ème} et XVIII^{ème} siècles, plusieurs auteurs décrivent des patients présentant des symptômes parkinsoniens (Garcia Ruiz 2004), dont certains, comme Silvio de Boe ou Boissier de Sauvages seront cités par James Parkinson dans sa monographie intitulée « An essay on the shalking palsy » publiée en 1817 (Parkinson 1817). Dans cette monographie « fondatrice » James Parkinson compile et synthétise les descriptions cliniques de ses prédécesseurs, et se base sur la description clinique de six cas personnels, dont un seul a fait l'objet d'un suivi sur une longue période, pour décrire la maladie qui porte aujourd'hui son nom. Il décrit ainsi l'association d'un tremblement de repos et d'une démarche festinante survenant dans un contexte de réduction de la force musculaire sans déficit intellectuel. Il a nommé cette entité « paralysie agitante ». Parkinson évoque également les étapes évolutives de cette maladie avec un début insidieux et une aggravation progressive vers la grabatisation.

Cette description clinique princeps est enrichie par Armand Trousseau (1868) qui définit explicitement la rigidité et constate le ralentissement progressif dans l'épreuve d'ouverture -

fermeture répétée de la main. Jean-Martin Charcot, qui est le premier à utiliser le terme de *maladie de Parkinson*, et Alfred Vulpian (1872) décrivent la rigidité musculaire. Enfin, nous devons à Kinnier Wilson (1925) la première description explicite de l'akinésie (Fahn 1989; Pearce 1989). Plus récemment la description clinique de James Purdon Martin (1967) s'est imposée avec deux symptômes positifs, le tremblement et la rigidité, et deux symptômes négatifs, l'akinésie et la perte des réflexes posturaux (Fahn 1989; Pearce 1989).

Du point de vue anatomopathologique, les progrès de l'histologie ont permis à Frederic Lewy de mettre en évidence des structures morphologiques évocatrices de la maladie de Parkinson avec la description dès 1912 des *corps de Lewy* (Holdorff, Rodrigues et al. 2013). Concernant la localisation anatomique des lésions, le locus niger, ou substance noire (SN), fut la première structure suspectée par Edouard Brissaud (1895), mais c'est Konstantin Tretiakoff en 1919, qui a, le premier, démontré le rôle déterminant des lésions dégénératives de la SN dans le déterminisme de la maladie de Parkinson (Fahn 1989; Pearce 1989). Il aura cependant fallu attendre les travaux de Rolf Hassler (1938) pour que l'implication de la SN dans la maladie de Parkinson soit finalement admise par la communauté scientifique (Lees 2007).

Du point de vue biochimique, le neurobiologiste suédois Arvid Carlsson découvre en 1958 la 3-hydroxytyramine, ou dopamine (Carlsson, Lindqvist et al. 1958), ce qui lui vaudra le prix Nobel de physiologie et médecine en 2000. Mais, selon Fahn, Raab et Gigee (Raab and Gigee 1951) auraient été les premiers, en 1951, à démontrer l'existence de dopamine dans le cerveau humain. Ils ont en effet décrit, sous le nom d'*encéphaline*, une amine sympathicomimétique retrouvée à des concentrations élevées dans les ganglions de la base de cerveaux humains. Par ailleurs ils ont mis en évidence que la L 3-4 dihydrophénylalanine (L-dopa), synthétisée en 1913 par Guggenheim, augmentait la concentration cérébrale d'*encéphaline* (Raab and Gigee 1951; Fahn 1989).

Au cours des années 60, le biochimiste autrichien Oleh Hornykiewicz met en évidence, chez les patients parkinsoniens, un déficit en dopamine au niveau du striatum consécutif à la dégénérescence progressive de la voie nigrostriée (Hornykiewicz 1998).

Cette découverte a ouvert la voie à la mise en évidence de l'effet thérapeutique de la levo-dopa par George Cotzias en 1969 (Cotzias, Papavasiliou et al. 1969), ce qui a révolutionné la prise en charge des patients atteints de maladie de Parkinson.

Enfin, au niveau physiopathologique, il aura fallu attendre la deuxième moitié des années 80, avec les travaux d'Alexander (Alexander, DeLong et al. 1986) puis d'Albin (Albin, Young et al. 1989) pour que les premiers modèles structurels et fonctionnels des ganglions de la base

apparaissent et que le rôle d'un dysfonctionnement de ces structures dans la maladie de Parkinson soit établi.

A ce stade, et aux vues de l'ensemble de ces données, la maladie de Parkinson peut être définie comme une affection neurodégénérative touchant préférentiellement la substance noire, aboutissant à une déplétion striatale en dopamine et se caractérisant cliniquement par une symptomatologie motrice (tremblement de repos, rigidité, akinésie et perte des réflexes posturaux) en lien avec la perturbation fonctionnelle des ganglions de la base.

Bien que cette définition reste toujours d'actualité, l'évolution des connaissances concernant l'étiopathogénie de la maladie, avec la découverte des formes génétiques et de facteurs de susceptibilité, et les symptômes non-moteurs, qui peuvent apparaître des années avant l'apparition des symptômes moteurs, va probablement modifier la définition de la maladie dans les années à venir. En effet, la maladie de Parkinson est actuellement diagnostiquée lors de l'apparition des symptômes moteurs, alors que le processus neurodégénératif évolue probablement depuis une vingtaine d'années (Savica, Rocca et al. 2010). Certains auteurs proposent donc de redéfinir la maladie en différentes phases (Stern, Lang et al. 2012):

	MP pré-physiologique	Risque génétique de MP
Phase 1	MP préclinique	Atteinte neuro-pathologique supposé présente avec biomarqueurs biologiques ou d'imagerie, sans signes cliniques
Phase 2	MP prémotrice	Présence de signes non-moteurs précoces liés à l'atteinte extra-nigrale
Phase 3	MP motrice	Atteinte neuro-pathologique de la SN entrainant la symptomatologie motrice classique puis des signes non-moteurs tardifs liés à la progression pathologique

I.2. Etiopathogénie

Il est communément admis de considérer la MP comme d'origine multifactorielle, impliquant l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux (Mouradian 2002; de Lau and Breteler 2006; Obeso, Rodriguez-Oroz et al. 2010). Cette interaction gène-environnement va être à l'origine de la mort neuronale dont les mécanismes ne sont pas encore totalement élucidés. Nous débuterons cette partie par quelques données d'épidémiologie, qui nous permettrons d'étayer les différentes hypothèses étiologiques. Après une revue des caractéristiques anatomopathologiques de la MP, nous évoquerons les différents mécanismes pouvant expliquer la mort neuronale.

I.2.1. Epidémiologie

Les estimations de prévalence et d'incidence sont très variables en fonction des critères diagnostic utilisés, de la population étudiée ou de la méthodologie utilisée.
La prévalence peut osciller suivant les études entre 0,1 et 4/1000 (Zhang and Roman 1993; de Rijk, Tzourio et al. 1997; de Lau and Breteler 2006), le chiffre le plus communément retenu étant celui de 3/1000 dans la population générale. Cette prévalence augmente de façon exponentielle avec l'âge, puisqu'elle est de 1% à 60 ans et peut aller jusqu'à 4% à 80 ans (de Rijk, Breteler et al. 1995; de Lau and Breteler 2006), confirmant les premières données épidémiologiques de Hoehn et Yahr (Hoehn and Yahr 1967). Le sex-ratio est proche de 1, une très discrète prédominance masculine étant retrouvée dans quelques études (Tanner 1992; de Rijk, Tzourio et al. 1997) mais ce fait reste controversé (Twelves, Perkins et al. 2003; de Lau and Breteler 2006). Même si la MP a une répartition ubiquitaire, des différences ethniques semblent exister. Une étude de Van den Eeden (Van Den Eeden, Tanner et al. 2003), réalisée aux Etats-Unis, retrouve ainsi une prévalence, ajustée au sexe et à l'âge, plus importante chez les hispaniques, suivis des blancs non hispaniques, puis des asiatiques et enfin des noirs. Ces données sur les différences ethniques, témoignant d'une moindre prévalence chez les personnes d'ascendance africaine ou asiatique, restent néanmoins controversées (de Lau and Breteler 2006), d'autres facteurs pouvant intervenir. Ainsi, chez la population noire, la prévalence est plus importante chez les noirs vivant dans les pays industrialisés par rapport à ceux vivant en Afrique (Tanner and Goldman 1996). Ces mêmes auteurs retrouvent,

indépendamment de l'origine ethnique, une prévalence plus importante dans les pays industrialisés et surtout en zone rurale.
Les estimations d'incidence sont également très variables, avec des chiffres qui vont de 8 à 18,6 par 100000 personnes et par an suivant les études (de Rijk, Tzourio et al. 1997; Van Den Eeden, Tanner et al. 2003; de Lau and Breteler 2006), les incidences les plus basses étant observées en Asie et les plus hautes dans les pays occidentaux (Twelves, Perkins et al. 2003).
La maladie de Parkinson est donc la 2ème maladie dégénérative en termes de fréquence, après la maladie d'Alzheimer, le nombre de patients atteints étant estimé à environ 150000 cas en France et 5 millions dans le monde.
Les études épidémiologiques permettent également de fournir des données sur les facteurs protecteurs et les facteurs de risque associés au développement de la MP permettant de progresser sur les hypothèses étiopathogéniques, que nous allons évoquer maintenant.

I.2.2. Hypothèses étiopathogéniques

La MP a d'abord été considérée comme d'origine névrotique, puis psychotique, et ce n'est qu'en 1880 que le caractère organique de la pathologie a été reconnu par Charcot. L'observation de nombreux syndromes parkinsoniens au décours de l'encéphalite épidémique de von Economo, entre 1917 et 1926, fait évoquer une origine virale, hypothèse qui a prévalue quelques décennies (Fahn 1989; Pearce 1989). Deux dates vont marquer l'évolution des connaissances concernant les hypothèses étiologiques de la MP. En 1983, Langston décrit le cas de syndromes parkinsoniens chez des toxicomanes californiens (Langston, Ballard et al. 1983), ouvrant l'ère de l'hypothèse toxique. En 1997, Polymeroulos décrit la première mutation génétique responsable d'une forme monogénique de maladie de Parkinson (Polymeropoulos, Lavedan et al. 1997), suivie ensuite par la découverte de nombreuses autres mutations. En dehors de ces formes monogéniques, la MP apparaît le plus souvent comme sporadique. L'hypothèse étiopathogénique actuellement la plus probable est celle de facteurs toxiques et/ou environnementaux chez des personnes ayant une susceptibilité génétique particulière (de Lau and Breteler 2006).

I.2.2.1. Facteurs environnementaux

L'hypothèse toxique s'est fortement développée à partir de la publication en 1983 de syndromes parkinsoniens secondaires à l'intoxication par du 1-méthyl-1,2,4,6-tétrahydropyridine (MPTP) chez des toxicomanes utilisateurs de MPPP, opioïde de synthèse

(Langston, Ballard et al. 1983). Le MPTP est une substance toxique sélective des neurones dopaminergiques, encore largement utilisée dans les modèles expérimentaux de la maladie de Parkinson. En fait, cette substance ne devient toxique qu'après son oxydation par la monoamine oxydase (MAO) en 1-méthyl-4-phénylpyridinium (MPP^+). Le MPP^+ pénètre dans les neurones dopaminergiques grâce au système de recapture de la dopamine et se lie à la neuromélanine qui le libère ensuite progressivement. Il est ensuite capté par les mitochondries où il exerce sa toxicité en inhibant le complexe I de la chaîne respiratoire, ce qui aboutit à une augmentation des radicaux libres (« stress oxydatif ») et *in fine* à la mort neuronale (Snyder and D'Amato 1986).

De nombreux autres facteurs de risque ont par la suite été identifiés, dont nous proposons ici une liste non exhaustive.

I.2.2.1.1. Facteurs de risque

Suite à la découverte du rôle toxique du MPTP, la recherche de toxines environnementales potentiellement responsables de la MP a conduit à suspecter le rôle néfaste des **pesticides,** soit par analogie structurale (paraquat) (Andersen 2003), soit par analogie fonctionnelle (roténone) (Trojanowski 2003), avec le MPP^+. Une méta-analyse (Priyadarshi, Khuder et al. 2000), reprenant les travaux épidémiologiques sur 10 ans (1989-1999), retrouve un odds ratio à 1,94 chez les personnes en contact avec les pesticides. Il a par ailleurs été démontré que la MP est plus fréquente en milieu rural (dans les pays industrialisés), notamment chez les agriculteurs ou personnes buvant de l'eau de puits (de Lau and Breteler 2006; Wirdefeldt, Adami et al. 2011). L'association de plusieurs pesticides augmente encore le risque (Wirdefeldt, Adami et al. 2011). En France, La MP est d'ailleurs considéré, sous certaines conditions, comme une maladie professionnelle chez les agriculteurs.

En dehors des pesticides et herbicides, étiologie la plus étayée, d'autres facteurs de risque sont suspectées, mais sans faire l'unanimité (liste non exhaustive, pour revue (Wirdefeldt, Adami et al. 2011)): l'exposition à certains métaux lourds, notamment le fer ou le manganèse, soit dans un contexte professionnel, soit par l'alimentation ; les professionnels de la soudure, avec l'intoxication par le manganèse comme facteur confondant ; le surpoids et l'obésité ; le niveau d'éducation élevé ; l'exposition aux solvants. Beaucoup de ces études se heurtent néanmoins aux difficultés méthodologiques des études cas-témoins, et sont donc à considérer avec précaution.

I.2.2.1.2. Facteurs protecteurs

A côté des facteurs de risque, des facteurs protecteurs ont été identifiés, au premier rang des quels le tabac et le café.

Une corrélation inverse a été trouvée dans les études épidémiologiques entre la MP et le **tabagisme** (de Lau and Breteler 2006; Chen, Huang et al. 2010). Ces résultats ont été confirmés dans une importante méta-analyse (Hernan, Takkouche et al. 2002) avec un risque significativement plus faible chez les fumeurs (risque relatif de 0.39), et un caractère dose dépendant (Ritz, Ascherio et al. 2007). Le rôle neuroprotecteur de la nicotine est évoqué, mais est toujours source de débats (Quik 2004).

Le rôle protecteur de la **caféine** est également confirmé par de nombreuses études épidémiologiques qui ont montré une relation inverse entre la consommation de café et un risque moindre de développer une MP (Costa, Lunet et al. 2010).

Concernant l'éventuel rôle neuroprotecteur des anti-inflammatoires non stéroïdiens, seul l'ibuprofène est associé à un moindre risque de MP (Gagne and Power 2010).

L'effet bénéfique de l'activité physique sur la réduction du risque de MP est également évoqué mais reste à confirmer (Xu, Park et al. 2010).

Des taux élevés d'acide urique, responsable de crises de goutte, sont également associés à un moindre risque de MP (Weisskopf, O'Reilly et al. 2007).

Enfin, il a été récemment évoqué le rôle protecteur d'une diète riche en flavonoïdes (Gao, Cassidy et al. 2012).

I.2.2.2. Facteurs génétiques

L'hypothèse de facteurs génétiques dans l'étiologie de la maladie de Parkinson s'est fortement développée ces 20 dernières années, même si la description des premiers cas familiaux a été faite par Gowers à la fin du XIX^{ème} siècle (Gowers 1888).

Le taux de récurrence familiale est estimé, selon les études, entre 10 et 25% (Duvoisin and Johnson 1992; Bonifati, Fabrizio et al. 1995; Broussolle, Defuentes et al. 1997). Une importante étude cas-témoin a montré un risque de MP 2.3 fois plus importante chez les apparentés au 1er degré d'un patient parkinsonien (Marder, Tang et al. 1996). Les études des paires de jumeaux ont quant à elles donné des résultats controversés. En effet, les premières études donnaient des taux de concordance très faibles, de l'ordre de 5% (Ward, Duvoisin et al. 1983), contredites par les études plus récentes. Ainsi une étude portant sur plus de 19000

paires de jumeaux, basée sur le registre des vétérans de la seconde guerre mondiale, conclut à un facteur génétique prépondérant pour les maladies de Parkinson à début précoce, alors qu'un facteur environnemental paraît prédominant si la maladie débute après 50 ans (Tanner, Ottman et al. 1999).

L'hypothèse génétique a pris un nouvel essor avec la découverte des **formes monogéniques de maladie de Parkinson**, la première étant la mutation du gène codant pour l'α-synucléine (SNCA) découverte en 1997 (Polymeropoulos, Lavedan et al. 1997). Depuis, et jusqu'à la date d'écriture de cette thèse 21 formes génétiques de MP à transmission mendélienne (autosomique dominante ou récessive, lié a l'X) ont été décrites, classées de PARK 1 à PARK 17, 4 mutations n'ayant pas encore été nommées (Wirdefeldt, Adami et al. 2011, http://omim.org/). La fréquence de ces formes génétiques est actuellement estimée à 10%, le reste restant apparemment idiopathique (de Lau and Breteler 2006).

Table 4 Parkinson's disease genes and loci

Gene/locus	Chromosomal location	Mode of inheritance	Distinctive clinical features	Study [reference]
SNCA (*PARK1/PARK4*)	4q21	Dominant	Relatively early onset, less tremor, rapid progression	Polymeropoulos [178] Singleton [181]
Parkin (*PARK2*)	6q25	Recessive	Early-juvenile onset, dyskinesia, dystonia, slow progression	Kitada [171]
PARK3	2p13	Dominant	Dementia	Gasser [169]
UCH-L1 (*PARK5*)	4p14	Dominant	None	Leroy [173]
PINK1 (*PARK6*)	1p35-36	Recessive	Early onset, slow progression	Valente [183]
DJ-1 (*PARK7*)	1p36	Recessive	Early onset, dystonia, psychiatric symptoms	Bonifati [168]
LRRK2 (*PARK8*)	12q12	Dominant	None	Paisan-Ruiz [175] Zimprich [184]
ATP13A2 (*PARK9*)	1p36	Recessive	Early onset, rapid progression, pyramidal signs, dementia	Ramirez [179]
PARK10	1p32	–	None	Hicks [170]
GIGYF2 (*PARK11*)	2q36-37	–	None	Pankratz [176] Pankratz [675] Pankratz [177] Lautier [172]
PARK12	Xq21-25	–	None	Pankratz [177]
Omi/HtrA2 (*PARK13*)	2p12	Dominant	None	Strauss [182]
PLA2G6 (*PARK14*)	22q12-13	Recessive	Early onset, dystonia, pyramidal signs	Paisan-Ruiz [174]
FBXO7 (*PARK15*)	22q12-13	Recessive	Early onset, pyramidal signs	Shojaee [180]
PARK16	1q32	–	None	Satake [262]

Tableau représentant les formes génétiques de maladie de Parkinson, d'après Wirdefeldt, Adami et al. 2011. Ce tableau n'inclut pas Park 17 et les 4 dernières mutations (http://omim.org/)

Enfin, des facteurs de **susceptibilité génétique**, tels que des polymorphismes des gènes de l'α-synucléine (SCNA) et de LRRK2 (leucine-rich repeat kinase-2) ainsi que des mutations hétérozygotes du gène de la β-glucocérébrosidase (GBA), ont été identifiés (de Lau and Breteler 2006; Lesage and Brice 2009).

I.2.3. Neuropathologie

L'hypothèse selon laquelle la MP est liée à la dégénérescence des neurones dopaminergiques du mésencéphale associés à la présence d'inclusion intracellulaires nommées **corps de Lewy** reste d'actualité, mais les découvertes de ces 25 dernières années ont fait évoluer les concepts (Halliday, Lees et al. 2011). En effet, il a été montré que la mort neuronale et la présence de corps de Lewy n'allaient pas de pair, et que ces lésions neuro-pathologiques ne débutaient pas dans la SN et concernaient d'autres structures, allant bien au-delà du système dopaminergique (Halliday, Lees et al. 2011). Bien que la plupart des auteurs s'accordent à faire des corps de Lewy le marqueur neuro-pathologique de la MP, leur rôle exact dans le processus dégénératif est encore discuté (Marras and Lang 2008).

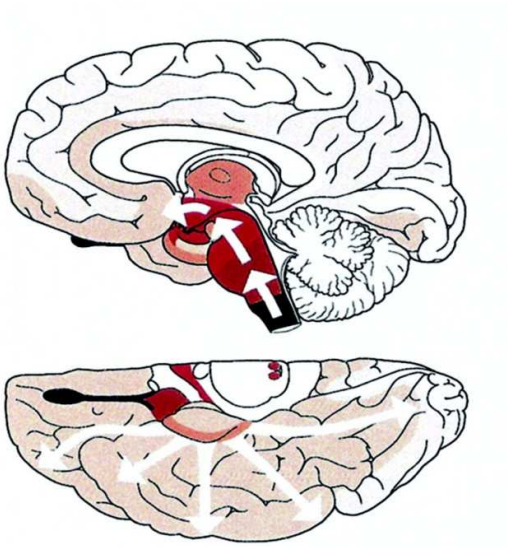
I.2.3.1. corps de Lewy et mort neuronale

Les corps de Lewy sont des agrégats intra-cytoplasmiques de protéines, essentiellement de l'α-synucléine mais aussi de l'ubiquitine et des neurofilaments. Il sont présents dans des larges régions cérébrales comprenant le tronc cérébral mais aussi les ganglions de la base, le thalamus, l'amygdale et le néocortex (pour revue, (Halliday, Lees et al. 2011)).

La mort neuronale est moins étendue que la diffusion des corps de Lewy. Elle concerne bien sûr la pars compacta de la SN mais survient précocement dans d'autres régions impliquées dans le mouvement comme l'aire motrice supplémentaire et le noyau caudal intra-laminaire du thalamus, ainsi que dans l'aire tegmentale ventrale (neurones dopaminergiques A10, voie méso-cortico-limbique). La perte neuronale peut aussi concerner les neurones cholinergiques du noyau basal de Meynert et du noyau pédonculo-pontin, les neurones à hypocrétine de l'hypothalamus et les neurones sérotoninergiques du raphé. Enfin, dans certaines régions, la perte neuronale est limitée, malgré la présence de corps de Lewy, notamment dans le noyau dorsal du vague, le locus cœruleus, l'amygdale et le néocortex (pour revue,(Halliday, Lees et al. 2011)).

I.2.3.2. évolution du processus dégénératif (théorie de Braak),

D'après la théorie de Braak (Braak, Del Tredici et al. 2003; Braak, Bohl et al. 2006), qui prévaut actuellement, la diffusion du processus neuro-pathologique suit une progression en 6 stades, débutant dans les parties basses du tronc cérébral (noyau dorsal du vague) et dans le bulbe olfactif, puis évoluant de façon ascendante vers le mésencéphale (touchant alors la SN) avant de diffuser vers le cortex. Cette théorie est néanmoins critiquée essentiellement en raison du fait qu'elle est basée sur la présence d'inclusions intra-cytoplasmiques (neurofilaments et corps de Lewy) et non sur la mort neuronale. L'absence de corrélation entre la sévérité clinique et les stades de Braak est par ailleurs problématique (Burke, Dauer et al. 2008). Cette théorie a néanmoins l'avantage de bien rendre compte de l'apparition et l'évolution des signes pré-moteurs.



Diffusion des corps de Lewy dans la MP, d'après Braak, del Tredici et al. 2003

I.2.4. Mécanismes de la mort neuronale

Plusieurs hypothèses, non exclusives, existent concernant les mécanismes moléculaires précis impliqués dans la dégénérescence neuronale de la forme sporadique de la MP. Ainsi, deux grandes hypothèses coexistent, la première, issue des avancées de la génétique propose le rôle de l'agrégation anormale de protéines (I.2.4.1), et la seconde, issus des travaux sur les

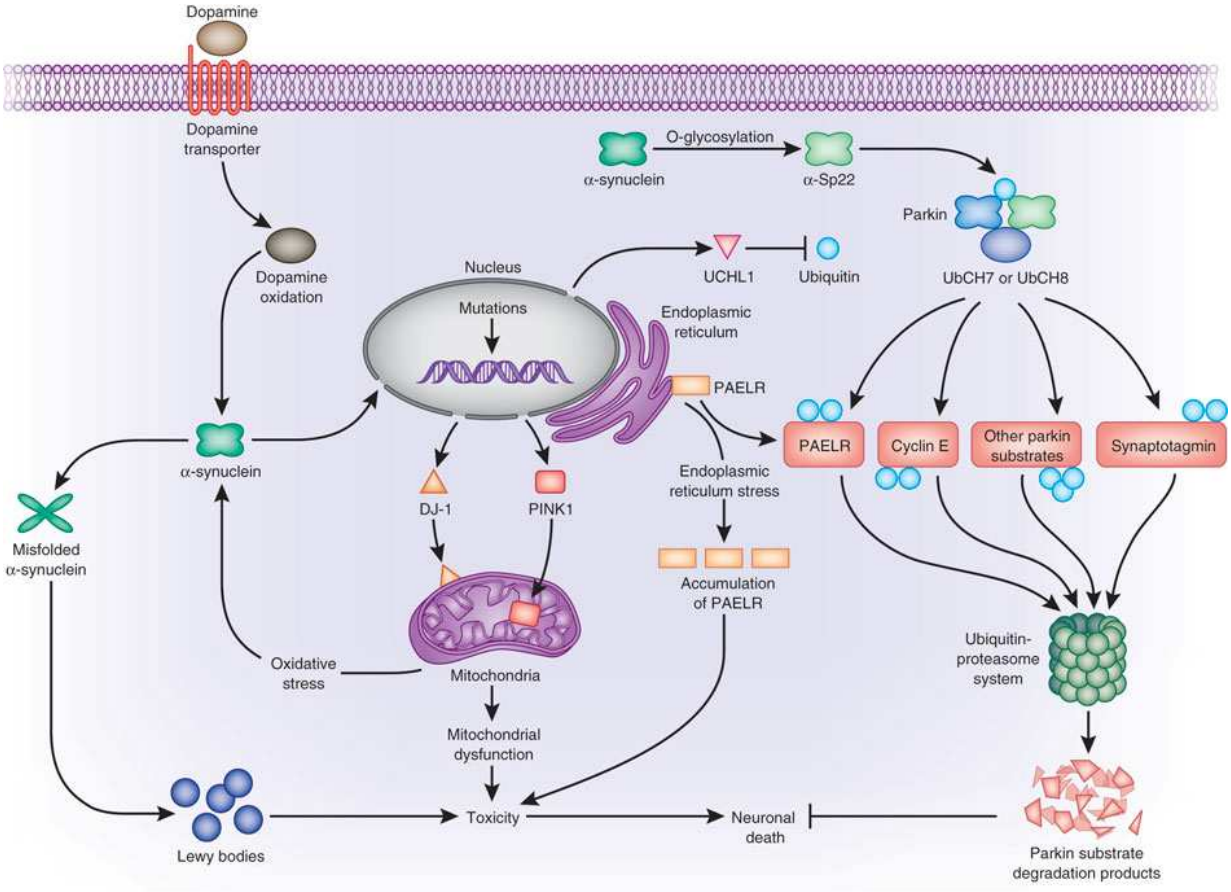
facteurs toxiques, évoque le rôle d'un dysfonctionnement mitochondrial (I.2.4.2). A côté de ces deux hypothèses principales, d'autres mécanismes pourraient jouer un rôle dans la mort neuronale, notamment l'inflammation (I.2.4.3) et les perturbations du métabolisme du fer (I.2.4.4). Quelque soient les mécanismes en cause, la voie finale commune semble être la mort cellulaire programmée, ou apoptose (I.2.4.5).

I.2.4.1. Agrégation protéique

De nombreuses maladies neurodégénératives sont liées à la présence d'agrégats anormaux de protéines. La mort neuronale est alors causée par le mauvais repliement ou l'agrégation des protéines impliquées, en lien avec un dysfonctionnement des systèmes intracellulaires de dégradation protéique (Muchowski and Wacker 2005). Dans la maladie de Parkinson, la protéine en cause est l'α-synucléine, donnant naissance au concept d'α-synucléinopathies (Norris, Giasson et al. 2004), groupe de maladies auquel appartiennent, en plus de la MP, les atrophies multi-systématisées ou la démence à corps de Lewy. Ce mécanisme est en cause dans de nombreuses formes génétiques de MP, et également dans la forme sporadique, ou un dysfonctionnement des protéines chaperonnes ou du système ubiquitine-protéasome est évoqué (Norris, Giasson et al. 2004; Obeso, Rodriguez-Oroz et al. 2010; Witt 2012).

I.2.4.2. Dysfonction mitochondriale

Cette hypothèse est née au début des années 80, suite à la publication de cas de syndromes parkinsoniens chez des toxicomanes intoxiqués au MPTP (Langston, Ballard et al. 1983). Il a été démontré que ce toxique (MPP^+, provenant de la dégradation du MPTP) agit en inhibant le complexe I de la chaine respiratoire mitochondriale (Snyder and D'Amato 1986; Nicklas, Youngster et al. 1987). Il a ensuite été démontré que ce complexe I de la chaine mitochondriale était également affecté dans la SN des formes sporadiques de MP (Keeney, Xie et al. 2006), la mort cellulaire étant causée par le stress oxydatif secondaire au dysfonctionnement mitochondrial (Dauer and Przedborski 2003). Ces deux mécanismes (agrégation protéique et dysfonction mitochondriale) sont schématisés dans le schéma ci-après (Obeso, Rodriguez-Oroz et al. 2010) :



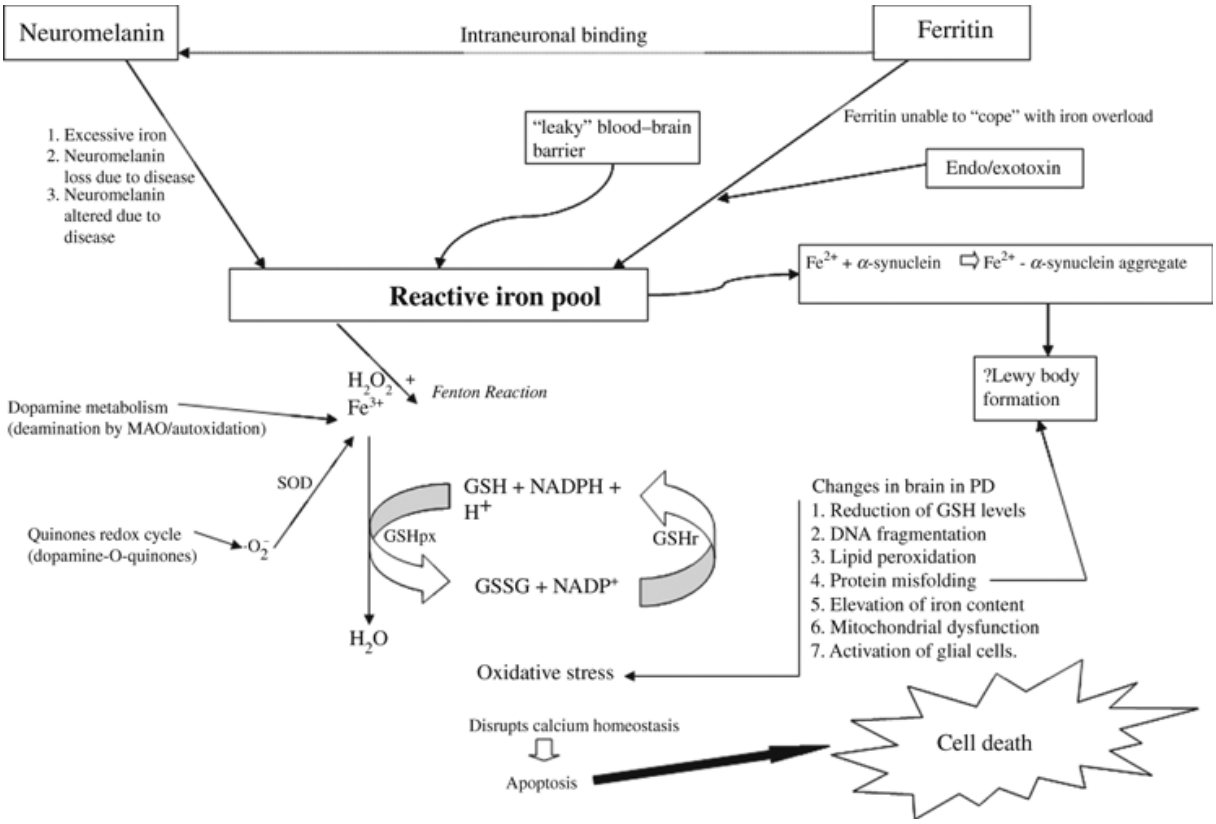
Représentation schématique des principaux mécanismes étiopathogéniques (agrégation protéique et dysfonctionnement mitochondrial) impliquées dans la mort neuronale de la MP, d'après *Obeso, Rodriguez-Oroz et al. 2010*

I.2.4.3. Mécanismes immunologique et inflammatoire

Depuis la mise en évidence d'une activation microgliale dans la MP à la fin des années 80 (Hirsch and Hunot 2009), de nombreux travaux se sont intéressées à la neuro-inflammation dans cette pathologie. Il a été notamment mis en évidence une augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoires (interleukine 1 et interféron γ) et du facteur de nécrose tumorale α (TNFα) dans la SN des patients atteints de MP. Ces cytokines produites par les cellules microgliales activées renforceraient le stress oxydatif en produisant de l'oxyde nitrique (NO) et en augmentant le taux de fer libre (Hirsch, Hunot et al. 2005; Hirsch and Hunot 2009). L'importance du rôle de la neuro-inflammation parmi les autres mécanismes décrits reste à préciser.

I.2.4.4. Métabolisme du fer

Le fer joue un rôle essentiel dans de nombreux processus neurobiologiques notamment dans le transfert d'électrons au niveau mitochondrial et dans la synthèse de neurotransmetteurs (Benarroch 2009). Le fer libre est toxique pour les cellules puisque générateur de radicaux libres via la réaction de Fenton. Dans les conditions physiologiques, le fer est séquestré au niveau de la ferritine et de la neuromélanine, protéine spécifique des neurones pigmentés du tronc cérébral (notamment des neurones dopaminergiques) (Benarroch 2009). Une augmentation de la teneur en fer a été mise en évidence dans la SN des MP que ce soit en anatomopathologie (Dexter, Carayon et al. 1991), en IRM (Martin, Wieler et al. 2008; Peran, Cherubini et al. 2010; Ulla, Bonny et al. 2013) ou en échographie trans-crânienne (Behnke, Schroeder et al. 2009). Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer cette augmentation du fer dans la SN. Il peut s'agir d'une augmentation de la pénétration au niveau des neurones dopaminergiques par rupture de la barrière hémato-encéphalique (Kortekaas, Leenders et al. 2005) ou par dysfonctionnement des protéines de transport transmembranaires, comme la DMT1 (*divalent metal transporter 1*) (Salazar, Mena et al. 2008). La perturbation des systèmes de régulation intracellulaire de l'homéostasie du fer est également évoqué (Fasano, Bergamasco et al. 2006; Gerlach, Double et al. 2006). Enfin, la migration des cellules microgliales activées, riches en fer (Connor, Boeshore et al. 1994), au niveau de la SN, pourrait également être en cause (Hirsch and Hunot 2009). Au niveau physiopathologique, le fer libre participe à la mort neuronale en générant des radicaux libres de l'oxygène par la réaction de Fenton, ce qui induit un stress oxydatif (Zecca, Youdim et al. 2004). Néanmoins, des questions persistent sur le rôle du fer dans la MP. En Effet, des travaux chez l'animal montrent que la mort des neurones dopaminergiques précède l'accumulation de fer (He, Thong et al. 2003). Dans le même sens, il n'a pas été retrouvé d'augmentation de fer dans des maladies à corps de Lewy asymptomatiques de découverte fortuite (Sian-Hulsmann, Mandel et al. 2011). Ainsi, l'augmentation du fer pourrait être simplement un épiphénomène sans lien direct avec le processus dégénératif.



Mécanismes hypothétiques de l'implication du fer dans la mort des neurones dopaminergiques, d'après Sian-Hulsmann, Mandel et al. 2011

I.2.4.5. Apoptose

L'ensemble des facteurs décrits ci-dessus, à la tête desquels la production de radicaux libres et le stress oxydatifs semblent primordiaux, aboutirait au signal de déclenchement de l'apoptose des neurones dopaminergiques avec activation de caspases et d'endonucléases entraînant la mort cellulaire programmée (Ziv and Melamed 1998). A côté de l'apoptose, des mécanismes d'autophagie sont également évoqués (Lynch-Day, Mao et al. 2012).

I.3. Physiopathologie

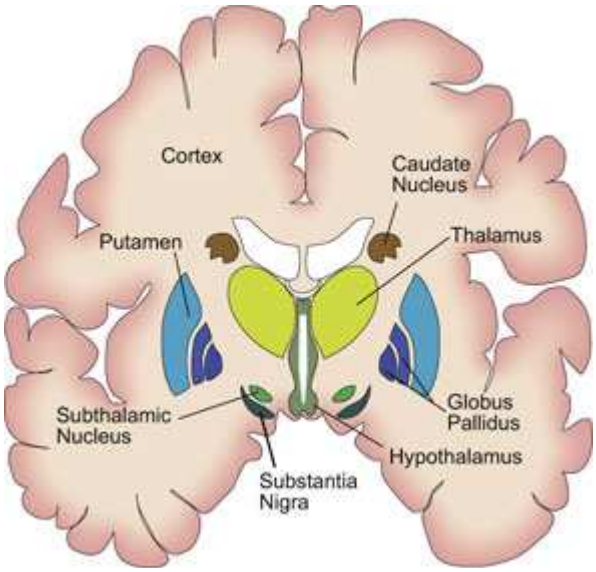
La physiopathologie de la maladie de Parkinson peut être résumée par le constat d'un lien de causalité entre la déplétion en dopamine du striatum, liée à une dégénérescence des neurones dopaminergiques, et la désorganisation du fonctionnement des ganglions de la base (GB) qui en résulte. Les manifestations cliniques de la maladie sont, en grande partie, liées à ce dysfonctionnement et doivent donc être comprises en fonction du rôle des ganglions de la base dans le contrôle du mouvement volontaire mais également dans les fonctions cognitives, émotionnelles et motivationnelles. La maladie de Parkinson apparait ainsi comme un modèle d'étude du rôle des GB dans le champ des neurosciences cognitives. Nous débuterons cette partie par des données sur l'anatomie et la physiologie des ganglions de la base (I.3.1.) et du système dopaminergique (I.3.2.), pour finir en évoquant le dysfonctionnement des GB dans la MP (I.3.3.).

I.3.1. Ganglions de la base

I.3.1.1. Anatomie

Le terme *ganglions de la base* a progressivement remplacé celui de *noyaux gris centraux*, longtemps utilisé dans la terminologie française. Il a été initialement proposé par le neuroanatomiste allemand Theodor Meynert en 1874. Déjerine a repris en 1901 le terme de ganglions infracorticaux puis Foix et Nicolesco l'ont remplacé en 1925 par celui de noyaux gris centraux, de par leur localisation sous-corticale dans les profondeurs du cerveau (Yelnik 2002). Selon la définition actuelle, les ganglions de la base se composent du striatum dorsal (noyau caudé et putamen) et ventral (noyau accumbens) et des structures cellulaires fonctionnellement associées à ces dernières à savoir : le globus pallidus (GP), divisé en globus pallidus externe (GPe) et globus pallidus interne (GPi), le pallidum ventral (PV), divisé en pallidum ventral latéral (PVl) et pallidum ventral médian (PVm) (le pallidum correspondant au GP et au PV), le noyau sous-thalamique (NST), la substance noire (SN), divisée en substance noire pars compacta (SNc) et substance noire pars reticulata (SNr), l'aire tegmentale ventrale (ATV), le noyau pédonculo-pontin (NPP), l'aire rétrorubrale (ARR) et le complexe central-médian/parafasciculaire du thalamus (CM/Pf). Les GB sont situés soit dans la partie profonde du cerveau (striatum, GP et PV, d'origine télencéphalique et CM/Pf et

NST, d'origine diencéphalique) soit dans la partie haute du tronc cérébral (SN, ATV, ARR et NPP, d'origine mésencéphalique) (Yelnik 2002). Les ganglions de la base sont représentés dans la figure ci-après :



Anatomie des GB sur une coupe coronale (http://www.dana.org)

I.3.1.2. Organisation structurelle et fonctionnelle

Au début du XX^{ème} siècle, le neurologue britannique Kinnier Wilson avait déjà pressenti la complexité de l'organisation structurelle et fonctionnelle des ganglions de la base, qu'il avait qualifiés de « fondations obscures du cerveau » (Marsden 1982). Les premiers travaux ont privilégié le rôle moteur des GB, mais dès les années 70, les travaux de Heimer, mettant en évidence les parties ventrales du putamen et du pallidum, ont laissé présager un rôle dans les fonctions limbiques et associatives (Heimer and Van Hoesen 2006). Les premiers modèles datent de la fin des années 80, avec les travaux d'Alexander en 1986 (Alexander, DeLong et al. 1986) et d'Albin en 1989 (Albin, Young et al. 1989), qui ont mis en évidence une organisation intrinsèque (I.3.1.2.1.) avec deux voies striato-pallido-nigrales, et une organisation extrinsèque avec 5 boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales.

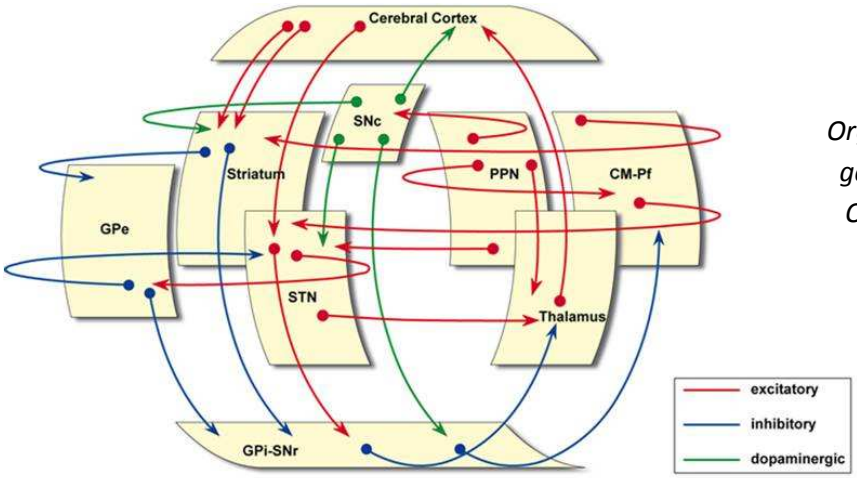
I.3.1.2.1. Organisation intrinsèque

Le circuit sous-cortical impliquant les GB comprend deux noyaux d'entrée, le striatum et le STN, et trois noyaux de sortie, la GPi, le Pallidum ventral et la SNr, avec une projection corticale glutamatergique sur les noyaux d'entrée et une sortie GABAergique au niveau des

noyaux de sortie se projetant sur le thalamus, avec retour vers le cortex (Obeso, Marin et al. 2008; Obeso and Lanciego 2011).

En plus de celles du cortex, le striatum reçoit des afférences glutamatergiques de l'hippocampe, de l'amygdale et du thalamus, ainsi que des afférences neuromodulatrices de la SNc (dopaminergiques) et du raphé dorsal (sérotoninergiques) (Obeso, Marin et al. 2008; Obeso and Lanciego 2011).

Entre le striatum et le GPi/SNr, le circuit se dédouble en deux voies, telles que déjà définies dans les modelés initiaux (Alexander, DeLong et al. 1986; Albin, Young et al. 1989). La **voie directe**, excitatrice, ne comprend qu'un relais GABAergique. La **voie indirecte**, inhibitrice, dont un premier relais GABAergique, se projette vers le GPe puis, toujours à l'aide de synapses GABAergiques, vers le GPi/SNr, soit directement, soit par l'intermédiaire du NST (et de projections glutamatergiques).



Organisation intrinsèque des ganglions de base, d'après Obeso and Lanciego 2011

L'équilibre du système tient dans la balance qui résulte des effets opposés des voies directe et indirecte. La voie nigrostriée dopaminergique agit au niveau su striatum en facilitant la voie directe (via des récepteurs D1) et en inhibant la voie indirecte (via des récepteurs D2). Schématiquement, et en prenant comme exemple la boucle motrice, le rôle de la voie directe est de favoriser l'apparition du mouvement et celui de la voie indirecte, d'amener à une suppression du mouvement (Obeso, Marin et al. 2008).

Le rôle du NST en tant que voie d'entrée des GB est de découverte plus récente, et a amené à la révision des concepts originaux de voie directe et indirecte, en y ajoutant une **voie hyperdirecte** correspondant aux projections glutamatergiques corticales sur cette structure

(Nambu, Tokuno et al. 2002; Kolomiets, Deniau et al. 2003; Nambu 2008). Le NST reçoit également des afférences en provenance du GPe, du complexe CM/Pf du thalamus et du noyau pédonculo-pontin et des afférences neuromodulatrices dopaminergiques de la SNc. Notons que le NST est le seul noyau glutamatergique des GB, se projetant à la fois sur le GPe et sur les structures de sortie de système.

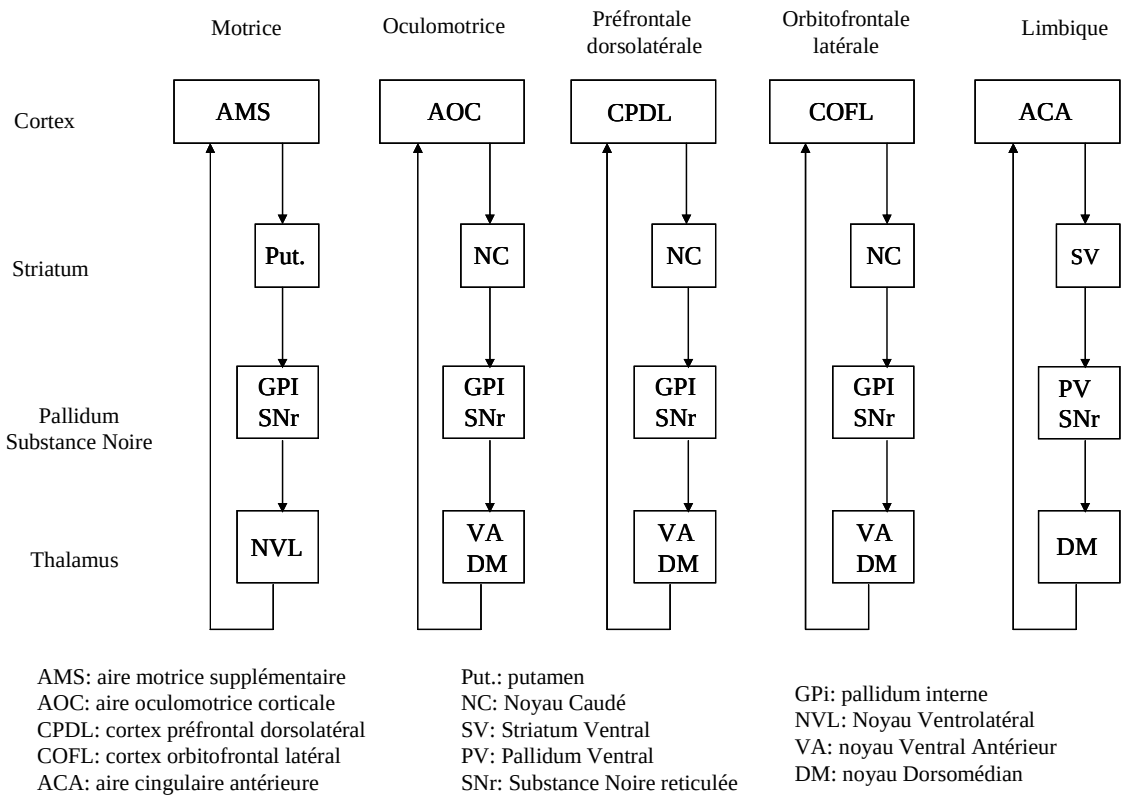
Le GPi, le PV et la SNr, noyaux de sortie des GB, exercent une activité GABAergique inhibitrice tonique sur les structures cibles corticales, via un relais thalamique, ou sous-corticales (Obeso, Marin et al. 2008).

Le GPe est le seul noyau avec une connectivité uniquement intrinsèque au système. Le réseau qu'il forme avec le NST, avec qui il est réciproquement connecté, et avec le GPi, le place stratégiquement pour avec un impact important sur le traitement de l'information au sein des GB (Obeso, Marin et al. 2008; Obeso and Lanciego 2011).

Des travaux récents ont mis en évidences des **boucles sous-corticales** (intrinsèques ou transverses). Le complexe centro-médian/parafasciculaire (CM/Pf) du thalamus est une importante source d'innervation glutamatergique des GB, se projetant sur le striatum (Sidibe and Smith 1996; Castle, Aymerich et al. 2005), le GP et la SN (Tande, Feger et al. 2006). Le CM/Pf forme deux boucles sous-corticales avec le GB, avec un probable effet modulateur sur le striatum et le STN (Obeso, Marin et al. 2008). Enfin il existe également des connections réciproques entre les GB et le noyau pédonculo-pontin (NPP). Le NPP, structure à la fois cholinergique, glutamatergique et GABAergique, projette sur le NST, le GPi/SNr, la SNc et la ATV. En retour il reçoit une innervation du NST et du GPi/SNr (Bevan and Bolam 1995; Hammond, Bergman et al. 2007).

I.3.1.2.2. Organisation extrinsèque en boucles cortico-sous-corticales

D'après le modèle classique, les GB sont organisés selon des circuits parallèles restant structurellement et fonctionnellement séparés (Alexander, DeLong et al. 1986). On distingue ainsi cinq boucles cortico-sous-corticales. Une boucle motrice incluant les aires sensitivomotrices précentrales, une boucle oculomotrice passant par le cortex frontal et l'aire frontale des yeux (FEF), deux boucles associatives passant respectivement par le cortex préfrontal dorsolatéral et par le cortex orbitofrontal latéral et enfin une boucle limbique reliant le cortex cingulaire et orbitofrontal médial :



Organisation intrinsèque des ganglions de la base, d'après Alexander, DeLong et al. 1986

I.3.1.2.3. intégration des différentes boucles

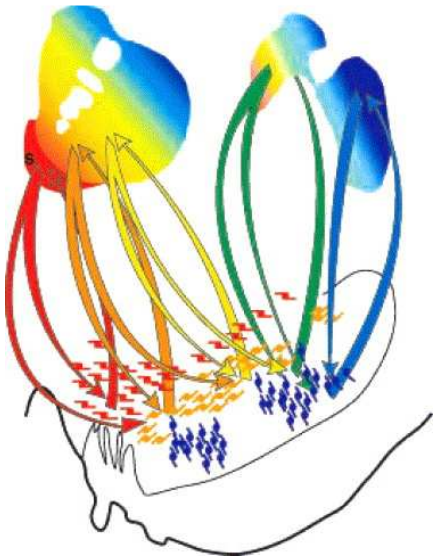
Le concept initial de ségrégation du traitement de l'information au sein de boucles parallèles a évolué ces dernières années avec la mise en évidence d'une double organisation permettant à la fois un traitement parallèle et intégré de l'information (Haber 2003). L'intégration des informations entre les différentes boucles cortico-sous-corticales peut se faire à différents niveaux.

La **voie hyperdirecte** et le **NST** sont une voie d'entrée dans les GB indépendante du striatum, avec une latence de réponse très courte permettant l'arrivée des signaux avant la mise en jeu de la voie directe. Ce timing de mise en jeu progressif des voies hyperdirecte, directe puis indirecte semble essentiel au fonctionnement des GB. Les projections du STN vers les structures de sortie ne suivent pas la ségrégation en boucles parallèles, ce qui permet la diffusion transversale des informations entre les différentes boucles cortico-sous-corticales et donc jouent probablement un rôle intégratif (Nambu, Tokuno et al. 2002).

Il existe par ailleurs un phénomène de **convergence** informationnelle, comme en témoigne la diminution drastique du nombre de neurones entre le cortex, le striatum et le GPi (Yelnik 2002). A cette convergence s'associe un **chevauchement** des territoires fonctionnels

(moteurs, associatifs et limbiques) au niveau de chaque structure, participant à l'intégration des différentes informations (Haber, Kim et al. 2006).

Enfin, des **boucles striato-nigro-striatales** participent également à la propagation et à l'intégration des informations entre les régions motrices, limbiques et associatives (Haber 2003; Haber and Knutson 2010). Il existe un système de boucles hélicoïdales entre la SNc et le striatum. En effet les neurones dopaminergiques de la SNc se projettent sur le striatum toujours plus dorso-latéralement que les afférences striatales qu'elle reçoit.



Représentation schématique des boucles striato-nigro-striatales entre les régions motrices (bleu), associatives (jaune) et limbiques (rouge). Le chevauchement entre les différents territoires est schématisé en vert et orange. D'après Haber 2003.

Les GB permettent donc à la fois un **traitement parallèle et intégré** des informations qu'il reçoit, sélectionnant ainsi un comportement adapté, avec ses composantes motrices mais également cognitives et émotionnelles, tout en inhibant les comportements alternatifs non retenus, via la synchronisation adéquate des voies directes, indirectes et hyperdirectes.

I.3.1.2.3. Interneurones

Les modèles classiques de fonctionnement des GB ne prennent pas en compte les interneurones qui sont pourtant nombreux au niveau striatal. En effet, à côté des neurones GABAergiques, appelés neurones épineux (*medium spiny neurons*, MSNs), coexistent deux principaux types d'interneurones : des interneurones cholinergiques à décharge tonique (*tonically active neurons*, TANs), modulant l'excitabilité des MSN, et des interneurones GABAergiques à décharge rapide (*fast-spiking interneurons*, FSIs), intervenant dans l'inhibition intrastriatale (Obeso and Lanciego 2011).

Ces interneurones inhibiteurs participent au processus de sélection en favorisant l'activation d'un groupe de MSNs tout en inhibant les MSNs adjacents (Obeso and Lanciego 2011).

I.3.2. Système dopaminergique

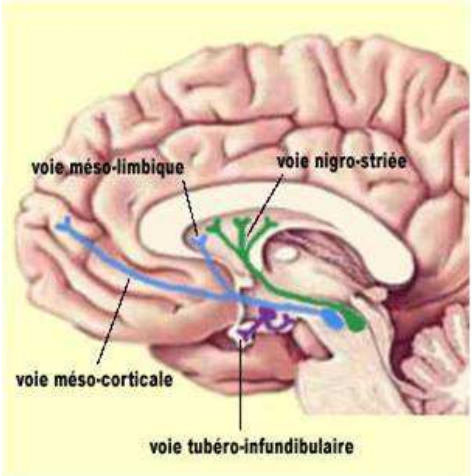
Le système dopaminergique joue un rôle fondamental de neuromodulation dans l'organisation fonctionnelle des GB, à côté du système sérotoninergique que nous n'aborderons pas ici. Les neurones dopaminergiques mésencéphaliques projettent non seulement vers le striatum mais également vers d'autres noyaux des GB (GPi, GPe et NST), ainsi que vers le cortex, l'amygdale, l'hippocampe, le septum, le thalamus et l'hypothalamus (voie tubéro-infundibulaire).

I.3.2.1. Voies dopaminergiques

Deux voies dopaminergiques nous intéressent particulièrement dans la maladie de Parkinson, du fait de la dégénérescence des neurones dopaminergiques qui en sont à l'origine (pour revue (Albanese, Altavista et al. 1986)).

La **voie nigrostriée** (ou nigrostriatale), prend naissance dans la substance noire pars compacta et se projette vers le striatum dorsal. Cette voie est la plus touchée par le processus dégénératif de la MP. Elle joue un rôle dans le contrôle des fonctions motrices.

La **voie méso-cortico-limbique**, prend son origine dans l'aire tegmentale ventrale puis donne naissance à la **voie mésolimbique**, projetant essentiellement vers le noyau accumbens (partie ventrale du striatum), le septum, l'amygdale et l'hippocampe, et la **voie mésocorticale**, projetant directement vers le cortex (cortex préfrontal et limbique). Cette voie est également touchée dans la MP, mais à un degré moindre que la voie nigrostriée. Elle joue un rôle dans la motivation, l'attention, la mémoire ainsi que dans les fonctions exécutives. Elle est le siège du système de récompense, jouant un rôle central dans l'addiction (Maldonado 2003).



Voies dopaminergiques (http://lecerveau.mcgill.ca/). En bleu la voie méso-cortico-limbique naissant de l'aire tegmentale ventrale. En vert la voie nigrostriée naissant de la SNc.

I.3.2.2. Récepteurs dopaminergiques

Il existe 5 types de récepteurs dopaminergiques, nommés de D_1 à D_5, divisés en 2 sous-groupes, les récepteurs D_1-like (D_1 et D_5) et les récepteurs D_2-like (D_2, D_3 et D_4). Il s'agit de récepteurs métabotropiques couplés à des protéines G.

Les récepteurs D_1-like sont exprimés dans le striatum, les tubercules olfactifs et le cortex pour les D_1, et dans l'hippocampe et l'hypothalamus pour les D_5.

Les récepteurs D_2-like sont exprimés dans l'ensemble du striatum, la SN, les tubercules olfactifs et le cortex pour les D_2, dans le noyau accumbens et les tubercules olfactifs pour les D_3 et dans l'amygdale, l'hippocampe et le cortex pour les D_4.

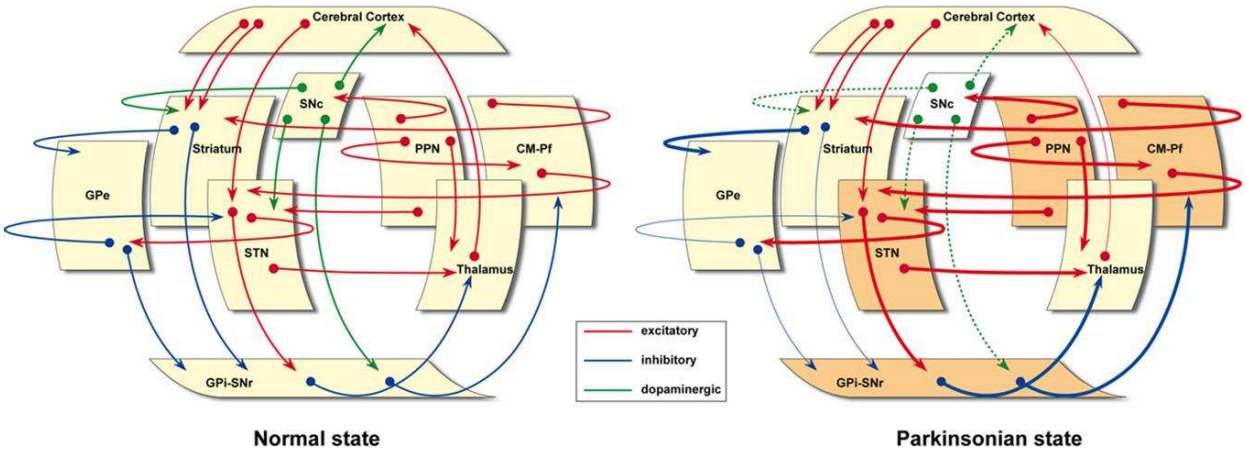
Enfin, il existe une distribution différentielle des récepteurs dopaminergiques au niveau des neurones striataux (MSN), les D_1 étant uniquement post-synaptiques alors que les D_2 sont à la fois post et présynaptiques, ce qui leur donnent une fonction de feedback négatif sur la libération de dopamine. La dopamine agit ainsi en facilitant la voie directe (via des récepteurs D_1) et en inhibant la voie indirecte (via des récepteurs D_2) (pour revue (Girault and Greengard 2004)).

I.3.3. modèle physiopathologique de la MP

Chez le singe traité par MPTP, neurotoxine qui détruit sélectivement les neurones dopaminergiques, il a été mis en évidence une hyperactivité pathologique du GPi/SNr qui est liée d'une part à une réduction de l'inhibition de la voie GABAergique directe provenant du striatum et d'autre part à une augmentation de l'excitation de la voie indirecte qui abouti à une excitation du GPi/SNr par le NST (Yelnik 2002).

Ces modèles animaux ont permis à Albin de proposer le premier schéma du dysfonctionnement des GB au cours de la maladie de Parkinson (Albin, Young et al. 1989). L'hyperactivité du GPi/SNr, consécutive à la déplétion dopaminergique, conduit à une augmentation de l'activité inhibitrice de ces structures sur le thalamus, aboutissant à une hypoactivité de la voie thalamo-corticale.

Les modèles physiopathologiques actuels doivent tenir compte de l'évolution des connaissances en termes de projections dopaminergiques, qui ne concernent pas que le striatum, et de l'existence de boucles intrinsèques modulatrices passant par le CM/Pf et le NPP (Obeso and Lanciego 2011). Le schéma suivant montre le modèle d'après Obeso, actualisé en 2011.



Modèle de dysfonctionnement des GB en cas de MP d'après Obeso and Lanciego 2011.
Sur le schéma de gauche, en blanc la SNc (dégénérescence), en orange clair structures inhibées et en orange foncé les structures activées.

A côté de ces modèles, dérivant du modèle d'Albin, reposant sur les niveaux d'activité neuronale (dits « *box and arrows* »), il existe une hypothèse alternative, qui ne discrédite pas pour autant les modèles précédents, d'une implication de phénomènes oscillatoires pathologiques (Bevan, Magill et al. 2002). Chez les sujets sains, les enregistrements électrophysiologiques montrent qu'il existe, au repos, une activité neuronale intense dans le NST et le GPe, activité qui est désynchronisée (Bevan, Magill et al. 2002). Lors des mouvements volontaires apparaissent des patterns spatiotemporels complexes et structurés (Wichmann, Bergman et al. 1994). En cas de maladie de Parkinson, l'activité du NST et du GPe se mettent à osciller de manière synchrone (Bevan, Magill et al. 2002). Cette activité synchrone pathologique se propage à l'ensemble des GB, perturbant les fonctions normales. Par ailleurs, une amélioration des symptômes moteurs de la MP est constatée en supprimant ces oscillations (Hammond, Bergman et al. 2007). Il reste à démontrer la signification et l'origine de ces oscillations pathologiques.

I.4. Clinique

Le diagnostic de maladie de Parkinson est encore à ce jour uniquement clinique, et les critères diagnostics que nous évoquerons ci-après (I.4.5.) sont basés uniquement sur les symptômes moteurs. Néanmoins, l'évolution des connaissances sur les symptômes non moteurs, dont certains peuvent survenir avant l'apparition des signes moteurs, et le développement de biomarqueurs qui pourraient permettre un diagnostic du processus dégénératif avant tout symptôme, risquent de modifier dans un avenir proche les critères actuellement utilisés pour poser le diagnostic de MP.

Les signes cliniques de la MP sont divisés en symptômes moteurs (I.4.1.) et symptômes non moteurs (I.4.2). Par ailleurs, les traitements dopaminergiques ont une influence considérable sur l'histoire de la maladie, et ils ont été les générateurs d'une nouvelle symptomatologie liée aux complications motrices (fluctuations motrices, dyskinésies) ou psycho-comportementales (I.4.3.).

I.4.1. Symptômes moteurs

Les symptômes cardinaux de la MP, dite triade parkinsonienne, sont le tremblement de repos, la rigidité et l'akinésie, auxquels certains ajoutent l'instabilité posturale (Lang and Lozano 1998; Lang and Lozano 1998).

Le **tremblement de repos** est le motif de consultation initial le plus fréquent. Il s'agit d'une contraction alternée des muscles agonistes et antagonistes, donnant une oscillation rythmique d'un segment de membre par rapport à sa position de repos. La fréquence du tremblement parkinsonien est relativement lente, entre 3 et 7 Hertz. Il apparait lors du relâchement musculaire (repos) et disparaît lors de la contraction musculaire volontaire, bien qu'une composante posturale soit possible. Il concerne environ 70% des patients.

La **rigidité musculaire** correspond à une augmentation du tonus musculaire avec une résistance accrue lors de la mobilisation du segment atteint. Elle est responsable de plaintes telles que la raideur ou les douleurs.

L'**akinésie** correspond à des difficultés à initier le mouvement (akinésie proprement dite), à un ralentissement et une réduction de l'amplitude des gestes (bradykinésie, hypokinésie), ainsi qu'à une réduction des mouvements associés et automatiques (mimique faciale, ballant des bras à la marche). Elle est la principale source de handicap.

La présence de 2 signes de la triade est nécessaire et suffisante pour poser le diagnostic de **syndrome parkinsonien**. Dans la MP, le syndrome parkinsonien débute le plus souvent sur un hémicorps, avant de se bilatéraliser, mais restant le plus souvent asymétrique (Lang and Lozano 1998; Lang and Lozano 1998).

L'**instabilité posturale** fait classiquement partie des signes cardinaux de la MP depuis la description clinique de James Purdon Martin en 1967, bien qu'elle ne soit pas présente en début d'évolution. L'instabilité posturale traduit la détérioration des réactions posturales correctrices indispensables au maintien de la position debout stabilisée ainsi que la perte de la coordination entre posture et mouvement et peut être responsable de chutes (Lang and Lozano 1998; Lang and Lozano 1998).

Au cours de l'évolution apparaissent d'autres symptômes moteurs, classiquement nommées signes axiaux, qui réagissent en général peu au traitement dopaminergique, témoignant de l'implication de lésions non dopaminergiques. A côté de l'instabilité posturale déjà citée peuvent ainsi apparaitre (liste non exhaustive): le **freezing** ou « enrayage cinétique », correspondant à l'absence de déclenchement du premier pas ou à l'ébauche de déclenchement, interrompu par une sorte de piétinement (astasie-abasie trépidante) ; la **festination**, correspondant à une accélération de la marche, parfois associée au freezing, lors de laquelle le patient semble « courir après son centre de gravité » (Giladi, McMahon et al. 1992) ; la **dysarthrie**, trouble de l'articulation de la parole avec une voix qui devient monocorde et hypophonique ; les **troubles de la déglutition**, annonciateurs des fausses routes et des pneumopathies d'inhalation, première cause de mortalité dans la MP (Lang and Lozano 1998; Lang and Lozano 1998).

I.4.2. Symptômes non-moteurs

Pendant longtemps la maladie de Parkinson a été considérée comme une pathologie essentiellement motrice. Depuis quelques années, l'intérêt des cliniciens et des chercheurs s'est porté sur un nouveau groupe de symptômes, longtemps négligé, les symptômes non moteurs. Il s'agit d'un groupe très hétérogène de symptômes, touchant pratiquement tous les patients atteints de MP (98.7% des patients d'après une étude multicentrique récente (Barone, Antonini et al. 2009)), impactant significativement la qualité de vie des patients, parfois plus que les symptômes moteurs. Certains de ces symptômes peuvent apparaitre des années avant l'apparition des signes moteurs caractéristiques de la maladie, qui sont pourtant actuellement nécessaires pour porter le diagnostic. La durée de cette phase, dite pré-motrice (I.4.2.4.), n'est

pas connue, mais certains l'estiment à une vingtaine d'années (Savica, Rocca et al. 2010; Weintraub and Burn 2011). D'autres symptômes non-moteurs viennent émailler l'évolution de la phase motrice de la maladie, et peuvent parfois être aggravées par les traitements utilisés pour la prise en charge des symptômes moteurs. Il n'existe pas de classification unanimement reconnue de ces symptômes. Nous avons fait le choix de ne citer que brièvement la majorité d'entre eux (I.4.2.3.) pour ne détailler que ceux qui nous intéressent particulièrement dans le cadre de l'activité de recherche de notre équipe, à savoir les troubles neuropsychiatriques (I.4.2.1.) et cognitifs (I.4.2.2.).

I.4.2.1. Symptômes neuropsychiatriques

En dehors des troubles moteurs, 70% des patients parkinsoniens présentent des manifestations psychiatriques, la plus fréquente étant la dépression (Ring and Serra-Mestres 2002). Ces troubles neuropsychiatriques ont un impact important sur la qualité de vie des patients (Weintraub and Burn 2011).

Les **troubles thymiques** sont très fréquents au cours de l'évolution de la MP (Weintraub and Burn 2011). Ainsi, 5 à 20% des patients présentent un état dépressif majeur caractérisé selon les critères du DSM-IV, et 10 à 30% présentent des épisodes dépressifs mineurs, c'est-à-dire ne remplissant que certains des critères du DSM-IV, ou une dysthymie. Aucune association n'a été retrouvée entre la sévérité des signes moteurs et la dépression. Des épisodes maniaques ou hypomaniaques ont également été décrits, mais surtout comme effet indésirable des traitements (Aarsland, Larsen et al. 1999). Les symptômes dépressifs peuvent apparaitre plusieurs années avant les symptômes moteurs, inaugurant la maladie dans 30 à 40% des cas (Reijnders, Ehrt et al. 2008).

Les **troubles anxieux** sont précoces et fréquents, concernant entre 20 et 50% des sujets (Dissanayaka, Sellbach et al. 2010). Comme la dépression, ils peuvent précéder les symptômes moteurs de plusieurs années. Tous les types d'anxiété décrits dans le DSM IV peuvent être présents lors de la maladie : les troubles anxieux généralisés, les attaques de panique et la phobie sociale. Des troubles obsessionnels compulsifs ont également été décrits (Aarsland, Larsen et al. 1999).

L'**apathie** concerne entre 40 et 60% des patients. Le diagnostic est parfois difficile en raison de l'association fréquente à un syndrome dépressif, avec lequel il partage des symptômes. Elle peut cependant survenir en dehors de tout trouble thymique. Elle correspond à une perte de

motivation (syndrome amotivationnel) se manifestant dans les domaines cognitif, comportemental et émotionnel (Oguru, Tachibana et al. 2010).

Les **troubles psychotiques** touchent surtout les malades traités, avec une prévalence estimée à 50%, mais peuvent également concerner les patients de novo (moins de 10% des patients) (Weintraub and Burn 2011). Ceci témoigne du rôle aggravant des thérapeutiques dopaminergiques. Les hallucinations visuelles sont les manifestations les plus évocatrices, touchant 22 à 38% des malades. Les illusions visuelles et le syndrome de l'« ange gardien » (dits symptômes psychotiques mineurs) sont de catégorisation plus difficile, avec des estimations de prévalence très variables suivant les études (17 à 72%). D'autres types d'hallucinations peuvent se rencontrer, auditives, cénesthésiques ou olfactives (Bannier, Berdague et al. 2012), mais avec une prévalence moindre. Enfin, des symptômes délirants (psychose parkinsonienne) se voient chez 1 à 7 % des patients, marquant un tournant évolutif péjoratif de la maladie (Fenelon and Alves 2010).

Les **troubles du contrôle des impulsions** seront évoqués dans la partie consacrée aux complications des traitements (I.4.3.2.) puisque le rôle des agonistes dopaminergiques semble désormais établi (Weintraub, Koester et al. 2010).

I.4.2.2. Atteinte cognitive

L'atteinte cognitive dans la maladie de Parkinson peut être évoquée sous deux angles. En premier celui de la perturbation de processus cognitifs ou émotionnels (I.4.2.2.1.) sans symptômes décelables par les tests neuropsychologiques utilisés en pratique quotidienne, et d'intérêt essentiellement en recherche, ou la maladie de Parkinson peut servir comme modèle de perturbation du fonctionnement des GB ou de déficit dopaminergique. En second lieu celui de l'existence de troubles cognitifs symptomatiques décelables par des bilans neuropsychologiques et pouvant entrainer des perturbations dans la vie quotidienne. En effet les troubles cognitifs (I.4.2.2.2.) sont fréquents dans la MP, parfois très précoces dans l'évolution, avec un risque élevé d'évolution vers la démence (I.4.2.2.3.). Notons que cette dichotomie n'est que théorique, et que nous la proposons à titre didactique.

I.4.2.2.1. Perturbation de processus cognitifs et émotionnels

Les patients parkinsoniens ont un « fonctionnement cognitif » (traits de personnalité) particulier marqué par une aversion au risque et à la nouveauté, un conservatisme, un perfectionnisme et une rigidité mentale. Certains auteurs ont évoqué l'existence d'une

personnalité pré-morbide, notion très discutée en raison des difficultés méthodologiques pour la mettre en évidence, d'autant plus qu'il est actuellement impossible dater le début de la maladie (Kaasinen, Nurmi et al. 2001; Ishihara and Brayne 2006).

Il a également été décrit de troubles de la reconnaissance des expressions faciales (Mondillon, Mermillod et al. 2012) ou des perturbations des aspects affectifs et cognitifs de la théorie de l'esprit (Santangelo, Vitale et al. 2012) pouvant entrainer des difficultés dans les interactions sociales.

Des perturbations lors de tâches de prise de décision ont également été retrouvées, avec de décisions plus lentes, indépendamment du temps d'exécution motrice (Gauntlett-Gilbert and Brown 1998) ou des altérations des processus d'inhibition active (tâches GO/NO GO) (Wylie, Ridderinkhof et al. 2010).

I.4.2.2.2. Troubles cognitifs modérées.

Lorsque James Parkinson a décrit la maladie, il avait évoqué l'absence de déficit intellectuel. Cette notion a prévalu pendant des décennies et ce n'est que depuis 25 ans que neurologues et scientifiques s'intéressent aux troubles cognitifs dans la MP, avec une explosion du nombre de publications ces dernières années (Weintraub and Burn 2011). Il est actuellement communément admis que les troubles cognitifs font partie intégrante de la maladie au même titre que les troubles moteurs et psychiatriques faisant de la maladie de parkinson le prototype de maladie neuropsychiatrique (Weintraub and Burn 2011). Différents domaines cognitifs sont atteints comme les fonctions exécutives, les capacités attentionnelles, les fonctions visuospatiales, la mémoire et le langage (Barone, Aarsland et al. 2011; Weintraub and Burn 2011). Ces déficits cognitifs peuvent être très précoces, puisqu'environ un tiers des patients nouvellement diagnostiqués sont concernés, et s'aggravent ensuite avec l'évolution.

Le concept de troubles cognitifs modérés (*mild cognitive impairment*, MCI), emprunté à la maladie d'Alzheimer, a émergé ces dernières années dans la maladie de Parkinson, et semble prédictif d'une évolution vers une démence (Barone, Aarsland et al. 2011).

I.4.2.2.3. Démence parkinsonienne

Longtemps considéré comme rare, la démence parkinsonienne pourrait en fait concerner la majorité des patients après un certain temps d'évolution. La prévalence estimée est passé de 20 % des patients évoluant vers la démence au début des années 90 (Biggins, Boyd et al.

1992) à 80% des patients au début des années 2000 (Aarsland, Andersen et al. 2003). Ces différences sont essentiellement liées aux difficultés diagnostic, puisque qu'initialement les critères utilisés étaient ceux de la maladie d'Alzheimer, avant que n'émergent de critères diagnostics spécifiques (Emre, Aarsland et al. 2007). Différents facteurs de risque d'évolution vers la démence ont pu être mis en évidence comme l'âge, la durée d'évolution de la maladie, le genre masculin, et l'existence de certains symptômes non moteurs, comme les hallucinations visuelles, l'apathie, la dépression et les troubles du comportement moteur en sommeil paradoxal (Vendette, Gagnon et al. 2007; Starkstein, Merello et al. 2009; Pagonabarraga and Kulisevsky 2012).

I.4.2.3. Autres symptômes

Les **troubles du sommeil** sont relativement fréquents, généralement peu spécifiques comme l'insomnie et la somnolence diurne excessive (Diederich and McIntyre 2012). Des syndromes des jambes sans repos, dont le mécanisme semble dopaminergique, peuvent également se rencontrer. Un intérêt particulier est actuellement porté aux troubles du comportement moteur en sommeil paradoxal (TCSP), nommés également RBD (*REM behavior disorder*). Il s'agit d'une parasomnie du sommeil paradoxal se manifestant par des comportements moteurs nocturnes, souvent agressifs, et dont le patient ne garde aucun souvenir. Les RBD dits idiopathiques, c'est-à-dire en dehors de toute autre pathologie, concernent 0,3 à 0,5% de la population générale. Mais il a été démontré que les RBD sont un facteur de risque d'évolution vers des synucléinopathies, puisqu'à 10 ans, 65 % des RBD évoluent vers ce type de pathologie, que ce soit des atrophies multi-systématisées, des démences à corps de Lewy ou des MP. Ainsi, 25 à 50% des MP sont concernés, avec un début précédant de plusieurs années les symptômes moteurs (Postuma, Gagnon et al. 2012).

Les **symptômes dysautonomiques**, liés à l'atteinte du système nerveux autonome, sont plutôt l'apanage des stades évolués de la MP. Présents précocement, ils sont plutôt évocateurs de diagnostics différentiels, comme les atrophies multi-systématisées (Wenning, Geser et al. 2013). Parmi ces symptômes nous pouvons citer l'hypotension orthostatique, l'hypotension postprandiale, les troubles digestifs (constipation, hypersalivation, gastroparésie), les manifestations cutanées (hypersudation, hyperséborrhée), les troubles vasomoteurs (froideur des extrémités et livedo), les troubles sphinctériens (principalement les impériosités mictionnelles) et les troubles sexuels (dysfonction érectile) (Barone, Antonini et al. 2009).

Enfin, les **douleurs** sont une plainte très fréquente, parfois invalidante et probablement sous-estimée. Les facteurs causaux sont multiples. Elles peuvent être liées à la rigidité musculaire ou aux troubles musculo-squelettiques induits par la maladie, mais peuvent également être de type neurogène, étiologie largement sous-étudiée (Wasner and Deuschl 2012).

I.4.2.4. phase pré-motrice

Comme nous l'avons déjà évoqué, certains symptômes non-moteurs peuvent apparaitre avant les symptômes moteurs, et constituer ainsi des biomarqueurs cliniques permettant peut être dans l'avenir un diagnostic plus précoce de la maladie (Stern, Lang et al. 2012). Parmi ces symptômes actuellement étudiés nous pouvons citer, en plus des troubles neuropsychiatriques (dépression et anxiété) et des RBD déjà évoqués, l'anosmie, la constipation et l'augmentation de la variabilité de la fréquence cardiaque (Adler 2011). Les études de cohorte, comme la HAAS (Honolulu Asia Aging Study) montrent que, pris isolement, ces facteurs ont une sensibilité et une spécificité très insuffisantes, mais qu'associés entre eux, il pourrait aider à définir des populations « à risque de développer une maladie de Parkinson », concept purement théorique, mais qui pourrait définir un jour les populations pouvant bénéficier d'examens complémentaires de dépistage de la maladie à un stade prémoteur (Berg, Marek et al. 2012). Des suivis de cohorte plus spécifiques sont actuellement en cours, comme la PPMI (Parkinson's Progression Markers Initiative) (Marek 2011).

I.4.3. complications des traitements

I.4.3.1. fluctuations motrices et dyskinésies

L'introduction de la levodopa dans les années 70 a été à l'origine de l'apparition de nouveaux symptômes connus sous le terme de complications motrices dopa-induites, et regroupant les fluctuations motrices et les dyskinésies (Marsden and Parkes 1977).

Les **fluctuations motrices** correspondent à la réémergence de la symptomatologie parkinsonienne motrice (OFF) au cours de la journée, le plus souvent rythmée par la prise des traitements dopaminergiques. Elles concernent classiquement 50% des patients après 5 d'évolution et leur prévalence augmente avec la durée d'évolution de la maladie (Marsden and Parkes 1977).

Les **dyskinésies** induites par la levodopa correspondent à des mouvements anormaux involontaires dystoniques ou choréo-dystoniques. Elles peuvent être contemporaines des

fluctuations ou apparaitre quelques mois après, touchant presque la totalité des patients après 10 ans d'évolution (Jankovic 2005). Une monothérapie initiale par agoniste dopaminergique, avant l'introduction de la levodopa, peut retarder leur apparition (Rascol, Brooks et al. 2000).

I.4.3.2. fluctuations non-motrices

Tout comme les symptômes moteurs, les symptômes non-moteurs peuvent fluctuer en fonctions des prises médicamenteuses, avec un impact important sur la vie quotidienne des patients (Barone, Antonini et al. 2009).

Lors des **fluctuations thymiques**, le patient passe d'un état hypodopaminergique à un état hyperdopaminergique en fonctions des prises de traitement. Parmi les symptômes hypodopaminergiques nous pouvons citer la tristesse, l'anxiété, la fatigue, les attaques de panique, voire les idées suicidaires. Parmi les symptômes hyperdopaminergiques nous pouvons retrouver l'hyperactivité, l'euphorie, l'hypomanie, les conduites addictives, l'agressivité et les hallucinations (Witjas, Kaphan et al. 2007).

Les patients peuvent également décrire l'émergence de **troubles dysautonomiques** en OFF. Les symptômes peuvent être cardiovasculaires (palpitations**,** flush, pâleur, modifications tensionelles et sensation d'oppression thoracique), pneumologiques (dyspnée, stridor, toux), digestifs (douleurs, hypersialorrhée, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, ténesme), urinaires (impériosités mictionnelles, dysurie, pollakiurie), cutanés (hypersudation, troubles vasomoteurs) et ophtalmologiques (flou visuel par troubles de l'accommodation).

Enfin, les **douleurs** peuvent également fluctuer pour réapparaitre en OFF (Witjas, Kaphan et al. 2007).

I.4.3.3. complications Neuropsychiatriques

Nous avons vu que des symptômes psychotiques peuvent venir émailler l'évolution de la maladie de parkinson, avec un rôle aggravant des traitements dopaminergiques (I.4.2.1.).

Nous nous intéresserons dans cette partie aux **troubles du contrôle des impulsions** (TCI), complication reconnue des traitements agonistes dopaminergiques et thématique de recherche de notre équipe. Les TCI comportent (Voon, Fernagut et al. 2009) principalement le jeu pathologique, les achats compulsifs, les troubles du comportement alimentaire et l'hypersexualité, cette dernière ayant été décrite pour la première fois par notre équipe à la fin des années 90 (Courty, Durif et al. 1997). A côté des TCI, le syndrome de dysrégulation dopaminergique, décrit en 2000 par Giovannoni sous le nom de syndrome de dysrégulation

homéostatique hédonistique, correspond à une addiction au traitement dopaminergique (Giovannoni, O'Sullivan et al. 2000). Une étude récente basé sur le suivi de la cohorte PPMI (Parkinson's Progression Markers Initiative, voir I.4.2.4.) et portant sur plus de 3000 patients (Weintraub, Koester et al. 2010) a permis d'estimer la prévalence globale de ces troubles à 13.6% (5% pour le jeu pathologique, 7,2% pour les achats compulsifs, 3,5% pour l'hypersexualité, 4,3% pour les troubles du comportement alimentaire et 3,5% pour le syndrome de dysrégulation dopaminergique) et a souligné le rôle prépondérant des agonistes dopaminergiques dans leur survenu. Des travaux complémentaires de cette équipe, présentés lors du 16ème congrès de la Movements Disorders Society en 2012, soulignent encore l'importance des traitements puisque la prévalence des TCI chez les patients parkinsoniens non traitées est identique à celle de la population générale.

Citons enfin, le *punding*, initialement décrit chez des patients cocaïnomanes (Fasano, Barra et al. 2008), et également retrouvé dans la MP (Spencer, Rickards et al. 2011). Il s'agit de comportements répétitifs et stéréotypés sans but. Bien que statistiquement associées aux TCI, le rôle de la levodopa semble prédominer sur celui des agonistes dopaminergiques. La prévalence est très variable suivant les études allant de 0,34% à 14% (Spencer, Rickards et al. 2011).

Il existe des débats nosologiques, le terme communément utilisé de TCI, emprunté du DSM-IV, reflétant mal la réalité de ces syndromes. En effet, les TCI ne se résument pas à des problèmes d'impulsivité et ont des caractéristiques proches des addictions aux substances psycho-actives. Certains préfèrent donc le terme d'addiction comportementale (Potenza 2008). D'autres regroupent tous ces syndromes (TCI, syndrome de dysrégulation dopaminergique et punding) sous le terme de comportements compulsifs-impulsifs (Evans, Strafella et al. 2009). Notons que ce débat anime également la communauté psychiatrique dans le cadre de la rédaction du DSM-5 (Holden 2010), qui devrait inclure les addictions comportementales, cadre nosologique qui n'est pas présent dans le DSM-IV.

I.4.4. évolution de la maladie

Les étapes évolutives de la MP sont déjà évoquées par James Parkinson en 1817, lorsqu'il décrit un début insidieux et une aggravation progressive vers la grabatisation (Parkinson 1817). Margaret Hoehn et Melvin Yahr sont à l'origine des premiers travaux sur l'histoire naturelle de la maladie et décrivent, en 1967, l'évolution progressive du handicap moteur en cinq stades d'invalidité croissante selon une classification encore utilisée aujourd'hui (Hoehn

and Yahr 1967). L'introduction de la levodopa dans les années 70 a profondément bouleversé l'histoire naturelle de la maladie avec l'apparition de nouveaux symptômes (I.4.3.). Au début des années 90, Langston et Koller (Langston and Koller 1991) introduisent la notion de phase pré-symptomatique. Schématiquement, après une phase prémotrice, la phase symptomatique évolue en différents stades débutant par la « lune de miel » au cours de laquelle le traitement dopaminergique permet un contrôle efficace des symptômes moteurs. Après un délai variable apparaissent les complications motrices dopa-induites (I.4.3.1.), puis les signes « axiaux » marquant le déclin moteur qui va aboutir à la grabatisation. Parallèlement, des symptômes non-moteurs viennent émailler l'évolution de la maladie (I.4.2.) pouvant aboutir à la démence (I.4.2.2.3.).

Il existe une très grande hétérogénéité interindividuelle concernant la vitesse de progression de la maladie (Poewe 2006). Ainsi, l'âge de début tardif et le phénotype clinique avec instabilité posturale et troubles de la marche apparaissent comme péjoratifs en terme d'évolutivité du handicap moteur (Jankovic and Kapadia 2001; Evans, Mason et al. 2011). Par ailleurs, des facteurs de susceptibilité génétique interviennent dans le risque de développer une démence (Evans, Mason et al. 2011).

Néanmoins, La contribution relative des facteurs cliniques, génétiques voire iatrogéniques à la vitesse de progression de la maladie n'est pas totalement élucidée (Jankovic and Kapadia 2001; Evans, Mason et al. 2011).

I.4.5. diagnostic

I.4.5.1. critères diagnostics

A ce jour, le diagnostic de MP est essentiellement clinique et centré sur les symptômes moteurs (Lang and Lozano 1998; Lang and Lozano 1998), et même si l'évoquer est facile, le diagnostic différentiel avec les autres syndromes parkinsoniens est parfois difficile, surtout en début de maladie (Viallet 2000). Parmi ces diagnostics différentiels nous citerons, sans chercher l'exhaustivité, les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs, notamment l'atrophie multi-systématisée et la paralysie supra-nucléaire progressive, ou les syndromes parkinsoniens secondaires, comme le syndrome parkinsonien vasculaire ou celui induit par les traitements neuroleptiques.

Le diagnostic de MP est étroitement lié au déroulement de son histoire naturelle (Poewe 2006) et le diagnostic formel n'est pas possible du vivant du patient puisqu'il repose sur la

neuropathologie avec la mise en évidence de corps de Lewy dans les formations pigmentées du tronc cérébral (Gelb, Oliver et al. 1999). Les différents critères diagnostics utilisés (Ward and Gibb 1990; Calne, Snow et al. 1992; Hughes, Daniel et al. 1992; Gelb, Oliver et al. 1999) reposent donc sur des éléments cliniques moteurs mais également sur des critères pharmacologiques, concernant la réponse de ces symptômes moteurs au traitement dopaminergique (pour revue (Viallet 2000)).

Notons qu'aucun des critères actuels, datant tous des années 90, ne prennent en compte ni les symptômes non-moteurs, ni les différents biomarqueurs biologiques ou d'imagerie actuellement en cours d'étude (Obeso, Rodriguez-Oroz et al. 2010). En fait, au moment ou le patient répond aux critères diagnostics, le processus neurodégénératif et donc la maladie évolue depuis peut être plus de 20 ans (Savica, Rocca et al. 2010; Weintraub and Burn 2011). La validation de critères prenant en compte l'évolution des connaissances, en termes de biomarqueurs cliniques et paracliniques, est donc nécessaire afin de permettre un diagnostic précoce de la maladie. Ceci devient d'autant plus critique que se développent des traitements modifiant le cours évolutif de la maladie, qu'il convient bien évidemment d'introduire le plus tôt possible. Certains auteurs (Stern, Lang et al. 2012) proposent de faire évoluer les concepts en définissant plusieurs stades :

	MP pré-physiologique	Risque génétique de MP
Phase 1	MP préclinique	Atteinte neuro-pathologique supposé présente avec biomarqueurs biologiques ou d'imagerie, sans signes cliniques
Phase 2	MP prémotrice	Présence de signes non-moteurs précoces liés à l'atteinte extra-nigrale
Phase 3	MP motrice	Atteinte neuro-pathologique de la SN entrainant la symptomatologie motrice classique puis des signes non-moteurs tardifs liés à la progression pathologique

I.4.5.2. échelles d'évaluation

Il existe différentes échelles d'évaluation ayant comme objectif d'estimer la sévérité de la symptomatologie et/ou de ses fluctuations, l'évolutivité des symptômes ou leur répercussion sur la vie quotidienne. Nous ne citerons que la plus communément utilisée, l'échelle multidimensionnelle UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale), mise au point entre 1984 et 1987 (Fahn and Elton 1987). Elle est divisée en 5 parties comprenant l'état mental, comportemental et thymique (partie I), les activités de la vie quotidienne (partie II), l'examen moteur (partie III), et les complications du traitement (partie IV), la partie V correspondant à l'échelle d'évaluation globale de Hoehn et Yahr (Hoehn and Yahr 1967). L'UPDRS a cependant des défauts avec notamment le peu de prise en compte des symptômes non-moteurs (4 items pour la partie I pour 42 items au total !) et la non prise en compte des fluctuations non-motrices. Par ailleurs, l'examen clinique est centré sur la motricité avec une surreprésentation des items cotant l'akinésie. Pour cette raison, la Movement Disorders Society s'est lancée dans la création d'une nouvelle échelle (MDS-UPDRS) déjà validée en langue anglaise (Martinez-Martin, Rodriguez-Blazquez et al. 2013) et en cours de validation en français (Goetz 2010). Cette nouvelle échelle devrait supplanter l'UPDRS dans les années à venir.

I.5. Thérapeutique

La prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson est très largement dominée par les traitements dopaminergiques, en particulier la L-dopa (I.5.2.2.), dont l'introduction au début des années 70 a complètement bouleversé le profil évolutif de la maladie. Cependant la stratégie thérapeutique n'a cessé d'évoluer essentiellement en raison des complications motrices au long cours de ce traitement (fluctuations motrices et dyskinésies). L'introduction des agonistes dopaminergiques (I.5.2.3.) et des inhibiteurs enzymatiques (I.5.2.4.), ainsi que l'apparition de nouvelles modalités d'administration (pompes continues) ont permis d'améliorer grandement la prise en charge de la MP par un meilleur contrôle des complications dopa-induites. Il n'en reste pas moins que tous les traitements médicamenteux disponibles sont symptomatiques, et non pas d'effet sur l'évolution de la maladie, exception faite de la Rasagiline. Le challenge actuel est donc la découverte de molécules neuroprotectrices (I.5.1.). La mise au point de nouvelles procédures chirurgicales, notamment la stimulation à haute fréquence du noyau sous thalamique, dont les effets positifs ont été confirmés, influencent de plus en plus la pratique neurologique actuelle. Il faut enfin signaler l'intérêt de la rééducation fonctionnelle et de la prise en charge des troubles non moteurs.

I.5.1. Traitements neuroprotecteurs

Malgré le fait que de nombreuses molécules aient montré un effet neuroprotecteur en recherche préclinique, que ce soit sur culture cellulaire ou sur des modèles animaux (Ravina, Fagan et al. 2003; LeWitt and Taylor 2008), aucune d'entre elles, exception faite de la rasagiline dont nous reparlerons, n'a permis de démontrer un effet sur l'histoire naturelle de la maladie. Ces discordances entre recherche clinique et préclinique peuvent être liées à une inefficacité des molécules chez l'homme, mais également aux difficultés méthodologiques pour la mise en évidence d'un effet neuroprotecteur en recherche clinique (LeWitt and Taylor 2008; Olanow, Kieburtz et al. 2008), de par l'absence de marqueur fiable de la neurodégénérescence et l'effet symptomatique potentiel des molécules testées. Ainsi, différentes molécules ont été testées sans résultats probant, comme des IMAO-B (selegiline et lazabemide), des agents dopaminergiques (pramipexole, ropinirole, levodopa), des antioxydants (vitamine E), des molécules à action mitochondriale (Coenzyme Q10, créatine), des drogues anti-apoptotiques (minocycline, TCH346, CEP-1347), des molécules

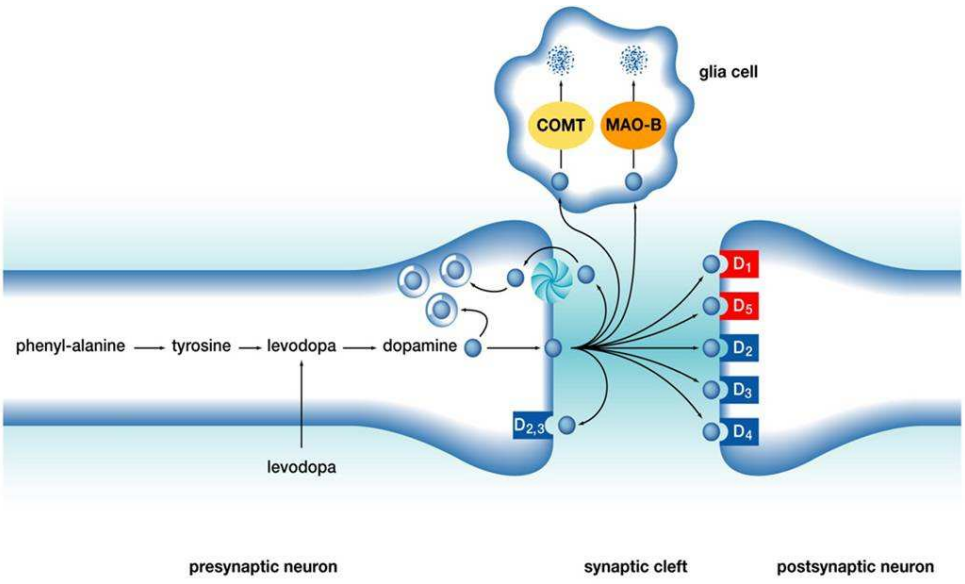
antiglutamatergiques (riluzole) ou des antagonistes des canaux calciques (isradipine) (LeWitt and Taylor 2008; Obeso, Rodriguez-Oroz et al. 2010). L'étude ADAGIO (Olanow, Rascol et al. 2009), testant la rasagiline, a utilisé une méthodologie originale visant à séparer un effet symptomatique d'un effet sur l'histoire naturelle de la maladie. Ce travail mené chez plus de 1000 patients a montré que la rasagiline permet de modifier le profil évolutif de la maladie (effet dit *disease-modifyer*) mais le réel impact à long terme, et le mécanisme d'action de cet effet, est source de débat (Obeso, Rodriguez-Oroz et al. 2010). La molécule permettant de stopper le processus dégénératif reste donc à découvrir.

I.5.2. Traitements pharmacologiques

La plupart des traitements pharmacologiques actuellement utilisés ont pour but d'augmenter le tonus dopaminergique au niveau de la synapse nigro-striatale, afin de lutter contre les symptômes moteurs de la maladie. Il nous ait apparu nécessaire à ce stade de rappeler brièvement le métabolisme de la dopamine.

I.5.2.1. Métabolisme de la dopamine

La dopamine est une catécholamine cérébrale endogène. Malgré une large distribution cérébrale, c'est un neurotransmetteur peu commun puisque seuls 0,3% des neurones sont dopaminergiques. Elle est synthétisée à partir d'un acide aminé (AA), la tyrosine, elle-même synthétisée a partie d'un AA essentiel, la phenyl-alanine. La tyrosine est hydroxylée par la tyrosine hydroxylase en dopa qui est ensuite décarboxylée par la dopa-décarboxylase pour donner la dopamine. La dopamine ainsi synthétisée est libérée pour agir sur les récepteurs post-synaptiques. Elle est ensuite captée par les cellules gliales ou les neurones dopaminergiques eux-mêmes, puis va être dégradée par deux voies enzymatiques en acide homovanillique, précurseur de l'adrénaline et la noradrénaline. Les deux enzymes de dégradation sont la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) (Elsworth and Roth 1997). La figure suivante donne une vue schématique du métabolisme de la dopamine :



Vue schématique du métabolisme de la dopamine et des récepteurs dopaminergiques

I.5.2.2. Levodopa

La **levodopa** reste à ce jour le traitement de référence de la MP. Synthétisée pour la première fois en 1913 par Guggenheim (Fahn 1989), sont rôle thérapeutique a été démontré en 1969 par George Cotzias (Cotzias, Papavasiliou et al. 1969). Elle reste à ce jour le traitement le plus efficace sur les symptômes moteurs. Elle est toujours associée a un inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique (benzérazide ou carbidopa) ce qui empêche sa dégradation en dopamine dans le sang périphérique, augmentant ainsi sa biodisponibilité cérébrale, puisque la dopamine ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. La levodopa intègre ensuite la voie métabolique de la dopamine dans les neurones dopaminergiques restants.

Il existe trois spécialités commerciales en administration orale, le Modopar® (levodopa et benzérazide), le Sinemet® (levodopa et carbidopa) et le Stalevo® (levodopa, carbidopa et entacapone, inhibiteur de la COMT).

Depuis quelques années, suite aux travaux d'une équipe suédoise, une forme hydrosoluble a été mise au point, commercialisée sous le nom de Duodopa®. Elle est infusée de façon continue dans le duodénum par un dispositif de jéjunostomie mis en place chirurgicalement (Nyholm, Klangemo et al. 2012). Cette technique est réservée (en France) à des patients présentant des complications motrices dopa-induites invalidantes et ayant une contrindication aux autres techniques d'exception que nous verrons ci-après.

A noter qu'une formulation de levodopa en patch (ND0612) est en cours d'étude chez l'homme et que des dispositifs d'injection sous-cutanée de levodopa sont à l'étude chez l'animal (posters non publiés du 16ème congrès de la MDS, 2012).

I.5.2.3. Agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques ont une action post-synaptique sur les récepteurs dopaminergiques D_2 et D_3, avec une efficacité moindre que la levodopa. Bien que les premiers agonistes dopaminergiques (lisuride et bromocriptine) soient commercialisés depuis les années 70, leur utilisation s'est repandue au milieu des années 80 pour la prise en charge des complications motrices dopa-induites. Ils ont ensuite démontré qu'ils pouvaient retarder l'apparition de ces complications en cas de monothérapie initiale (Rascol, Brooks et al. 2000).
Les agonistes dopaminergiques sont divisés en dérivés ergotés (bromocriptine, lisuride, pergolide et cabergolide) et dérivés non ergotés (ropirinole, pramipexole, piribédil et rotigotine). Les premiers ne sont pratiquement plus utilisés en raison d'effets secondaires à type de fibrose (valvulaire, pleurale, péricardique, péritonéale). Toutes ces molécules s'administrent par voie orale, à l'exception de la rotigotine qui s'administre en patch transdermique. Le développement récent de galéniques a libération prolongée (ropirinole, pramipexole) ont permis d'améliorer l'acceptabilité de ces traitements (pour revue (Fox, Katzenschlager et al. 2011)).
Nous citerons à part l'apomorphine, agoniste dopaminergique D_1 et D_2, de demi-vie très courte qui s'administre uniquement par voie sous-cutanée. Elle peut être administrée en stylo injectable et en pompe continue, réservée aux patients présentant des complications motrices dopa-induites non stabilisées par un traitement oral optimisé. A noter qu'une formulation par inhalation nasale est à l'étude (poster non publié du 16ème congrès de la MDS, 2012).
Notons enfin que ces traitements ont été à l'origine de l'apparition d'une symptomatologie nouvelle, les troubles du contrôle des impulsions, qui ont été traités dans le chapitre I.4.3.2.

I.5.2.4. inhibiteurs enzymatiques

Ces molécules agissent par inhibition des voies de dégradation de la dopamine, décrites plus haut (I.5.2.1.), prolongeant l'action synaptique de cette dernière (pour revue (Fox, Katzenschlager et al. 2011)).
Les **ICOMT** (inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase) ont été développées dans les années 90 avec l'apparition de la tolcapone (Tasmar®), un temps retirée du marché en raison

d'effets secondaires hépatiques, avant d'être de nouveau autorisée sous surveillance biologique stricte, ce qui réduit sa prescription. La forme la plus utilisée est l'entacapone, moins efficace mais mieux tolérée que le tolcapone, soit seule, commercialisée sous le nom de Contam®, soit associée à la levodopa (Stalevo®).

Les **IMAO** B (inhibiteurs de la monoamine oxydase) bloquent l'autre voie de dégradation de la dopamine. Il existe actuellement deux classes thérapeutiques, la sélégiline (Déprényl®, Otracel®) et la rasagiline (Azilect®), d'introduction beaucoup plus récente (Fox, Katzenschlager et al. 2011). Un rôle neuroprotecteur de ses molécules est suspecté depuis de nombreuses années, l'étude DATATOP n'ayant pas permis de le démontrer pour la sélégiline (DATATOP 1989). La rasagiline est quant à elle la seule molécule actuellement commercialisée et ayant montré un ralentissement de l'évolution de la maladie (dit effet *disease-modifyer*) (Olanow, Rascol et al. 2009).

I.5.2.5. Autres

D'autres molécules, sans action dopaminergique, sont actuellement utilisées dans la maladie de Parkinson, mais avec un intérêt qui reste modéré.

Les **anticholinergiques** ont été les premiers traitements utilisés dans la MP dès la fin du XIX^{ème} siècle par Charcot, par l'utilisation d'extraits de belladone (*Atropa belladonna*), plante herbacée avec activité anticholinergique. Au début des années 50, l'introduction des anticholinergiques de synthèse, ayant moins d'effets secondaires, a constitué un progrès. Ces molécules ont été largement utilisées avant la découverte de la levodopa, mais sont ensuite tombés en désuétude en raison de la moindre efficacité et des effets secondaires cognitifs qu'elles génèrent. Néanmoins les anticholinergiques sont parfois prescrits, la molécule la plus utilisée étant le trihexyphenidyl (Artane®) (Fox, Katzenschlager et al. 2011).

L'**amantadine** (Mantadix®) est un antagoniste glutamatergique initialement utilisé comme antiviral. L'effet sur les symptômes moteurs est faible, mais cette molécule diminue les mouvements anormaux dopa-induits (effet anti-dyskinétique). A titre anecdotique, un autre antagoniste glutamatergique, la memantine (Ebixa®) a été testé comme anti-dyskinétique, sans efficacité démontrée (Fox, Katzenschlager et al. 2011).

Enfin, la **clozapine** (Leponex®), neuroleptique atypique, a également démontré un effet anti-dyskinétique, mais elle est peu utilisée dans cette indication (Durif, Debilly et al. 2004).

I.5.2.6. Molécules à l'essai

Nous ne ferons ici que citer les différentes molécules, dopaminergiques ou non, actuellement en phase III, ce qui laisse présager une commercialisation dans les années à venir si les résultats des études préliminaires se confirment (pour revue (Hauser 2011)) : le **Safinamide,** au mécanisme d'action complexe associant un effet inhibiteur de la MAO-B, une inhibition de la recapture de la dopamine et une activité antiglutamatergique, testé pour la prise en charge des fluctuations motrices ; le **Préladénant** et l'**Istradefylline**, antagonistes sélectifs des récepteurs de l'adénosine 2A, testés pour le traitement des dyskinésies ; le **Mavlogurant** (**AFQ056**), antagonistes des récepteurs glutamatergiques mGluR5, également testé pour les dyskinésies ; ainsi qu'une forme d'action prolongée de levodopa (**IPX066**), testé pour la prise en charge des fluctuations motrices.

I.5.3. Traitements non pharmacologiques

Comme toute pathologie chronique, la prise en charge des patients atteints de MP doit être globale avec éducation du patient et de sa famille. A ce titre, des programmes d'éducation thérapeutique se mettent progressivement en place.

La **rééducation motrice** améliore le bien être physique et mental (Comella, Stebbins et al. 1994; Marchese, Diverio et al. 2000). Il est par ailleurs démontré que la pratique régulière d'activités aérobies (exercice d'intensité moyenne et de longue durée) a un impact positif sur la maladie (Ahlskog 2011).

La **rééducation vocale** doit faire appel à la méthode *Lee Silverman voice therapy* (LSVT), basée sur le travail de la prosodie complétée par une rééducation respiratoire (Ramig, Countryman et al. 1995).

La **rééducation de la déglutition** vise essentiellement à l'apprentissage de postures de protection contre les fausses routes.

I.5.4. chirurgie

A début du XX^{ème} siècle le seul traitement de la maladie de Parkinson, en dehors des extraits de belladone, était chirurgical (Lanska 2010). Il consistait à faire des lésions du faisceau cortico-spinal, ce qui permettait de faire disparaitre le tremblement mais au détriment d'un déficit moteur ! A la fin des années 30, la chirurgie lésionnelle a commencé à s'affiner avec des lésions plus ciblées de l'anse lenticulaire (Guridi and Lozano 1997). Mais il aura fallu attendre 1954 avec la mise au point de la thalamotomie par Hassler et Riechert, diffusée ensuite par Cooper dès 1956, pour disposer d'une option chirurgicale raisonnable en termes de morbi-mortalité (Lanska 2010). L'avènement de la levodopa dans les années 70 a donné un coup de frein au développement des techniques chirurgicales, qui ont connu un regain d'intérêt à la constatation des complications motrices dopa-induites. Mais c'est surtout la mise au point, à la fin des années 80, de la stimulation cérébrale profonde (SCP) par l'équipe grenobloise d'Alim-Louis Benabib et Pierre Pollack, d'abord dans le tremblement (Benabid, Pollak et al. 1987) puis dans la maladie de Parkinson quelques années plus tard (Pollak, Benabid et al. 1993), qui a révolutionné l'approche chirurgicale de la prise en charge de la MP. Dans cette partie nous évoquerons les différentes approches de neurochirurgie fonctionnelle stéréotaxique actuellement utilisés en pratique clinique (I.5.4.1. et I.5.4.2.), puis nous conclurons en évoquant d'autres techniques actuellement en recherche (I.5.4.3.). Notons que l'ensemble des cibles chirurgicales sont dans les GB, soulignant leur rôle dans la physiopathologie de la MP.

I.5.4.1. Chirurgie lésionnelle

Les techniques de chirurgie lésionnelle sont actuellement peu utilisées dans les pays occidentaux, remplacées par la SCP. Néanmoins le coût de cette dernière fait que certains pays ont recours à l'approche lésionnelle. La technique la plus utilisée est la coagulation par radiofréquence, l'alternative étant le Gamma Knife (Young, Shumway-Cook et al. 1998).

La **thalamotomie** est uniquement efficace sur le tremblement, ce qui réduit son intérêt dans la maladie de Parkinson. La cible est le noyau ventral intermédiaire du thalamus (Vim). Les complications sont peu importantes en cas de thalamotomie unilatérale mais deviennent bien plus importantes en cas de lésions bilatérales, ce qui réduit les indications (Jankovic, Cardoso et al. 1995; Hallett and Litvan 1999).

La **pallidotomie**, initialement décrite en 1960, a été réactualisée au début des années 1990 (Laitinen, Bergenheim et al. 1992). La cible est la partie ventropostérolatérale du pallidum interne. Les indications de cette technique sont les cas de maladie de Parkinson idiopathique au stade des fluctuations motrices et/ou dyskinésies sévères, en l'absence de troubles cognitifs et psychiatriques évolutifs et ayant une imagerie cérébrale normale (Bronstein, DeSalles et al. 1999). Le maintient d'une efficacité à long terme est discutée. Comme pour les thalamotomies, les complications sont nettement majorées en cas de lésions bilatérales (Hariz and De Salles 1997). Comparée à d'autres techniques, il a été démontré que la pallidotomie unilatérale est moins efficace que la SCP du NST (Esselink, de Bie et al. 2004) mais plus efficace et mieux tolérée que le traitement médical optimisé (Lai, Jankovic et al. 2000).

Enfin la **subthalamotomie,** ou la cible est le noyau sous thalamique (NST), est une technique apparue récemment. Les études préliminaires ont montré une bonne efficacité avec peu d'effets secondaires même après lésion bilatérale (Gill and Heywood 1997). Une étude récente a montré que la subthalamotomie bilatérale avait une efficacité similaire a la SCP-NST (Merello, Tenca et al. 2008). Cette technique pose néanmoins la problématique de l'apparition de dyskinésies, parfois non résolutives (Merello, Tenca et al. 2008), la rendant moins intéressante que la SCP.

I.5.4.1. Stimulation cérébrale profonde

Cette technique a comme objectif le contrôle des troubles moteurs sans effectuer de lésions. Comme nous l'avons vu, elle a été mise au point par l'équipe grenobloise (Benabid, Pollak et al. 1987; Pollak, Benabid et al. 1993), et s'est progressivement imposée comme la technique chirurgicale de choix. Elle est en effet conservatrice, réversible et adaptable. Elle consiste à la mise en place d'électrodes, par technique stéréotaxique, dans les structures cérébrales d'intérêt. Ces électrodes sont reliées à une pile qui permet de délivrer une stimulation électrique continue à haute fréquence. Trois cibles se sont progressivement imposées dans le traitement de la MP.

La **SCP du thalamus** (Vim) a prouvé son efficacité dans le traitement des tremblements quelque soient leur origine. Les indications actuelles sont les MP avec tremblement prédominant non contrôlés par les traitements médicamenteux et lorsque que d'autres cibles ne peuvent être proposées (Hallett and Litvan 1999; Fox, Katzenschlager et al. 2011). La stimulation thalamique est plus efficace et mieux tolérée que la thalamotomie sur le tremblement aussi bien à court qu'à long terme (Tasker 1998).

En fait deux cibles ont montré une efficacité sur l'ensemble des éléments de la triade symptomatique de la MP, le **pallidum interne (GPi)** et le **noyau sous-thalamique (NST)**.

La **SCP-GPi** a été utilisée pour la première fois en 1994 (Siegfried and Lippitz 1994). Les premiers travaux étaient discordants, certains montrant une bonne efficacité sur la triade parkinsonienne (Lemaire, Durif et al. 1999) alors que d'autres auteurs retrouvaient des résultats plus modestes (Tronnier, Fogel et al. 1997). Ces données discordantes, peut être liées à de problèmes de localisation dans le pallidum interne, ont fait que cette cible a été délaissée par les centres européens, à l'inverse des équipes américaines. Les données des travaux américains ont relancé le débat. Une méta-analyse de 2005 (Weaver, Follett et al. 2005) a effectivement montré une amélioration motrice de la SCP-GPi comparable à celle de la SCP-NST.

La **SCP-NST** est la technique la plus utilisée, du moins par les équipes européennes. Introduite en 1993 (Pollak, Benabid et al. 1993), son efficacité a ensuite été confirmée par de nombreuses études (Limousin, Krack et al. 1998), efficacité persistant à long terme (Castrioto, Lozano et al. 2011). Une étude a comparé la SCP-NST à un traitement médical optimisé (Deuschl, Schade-Brittinger et al. 2006), et a montré la supériorité de la première. Une méta-analyse de la même année (Kleiner-Fisman, Herzog et al. 2006), portant sur 22 études, a montré une diminution moyenne de 50% sur l'UPDRS III avec une réduction des dyskinésies de 70% et une baisse du traitement dopaminergique de 56%.

Les indications de ces deux techniques sont a l'heure actuelle identiques, à savoir la présence de complications dopa-induites invalidantes malgré un traitement médical bien conduit, et en l'absence de troubles cognitifs ou de signes axiaux dopa-résistants (Fox, Katzenschlager et al. 2011). Néanmoins, les données de l'étude EARLYSTIM semblent indiquer l'intérêt d'une chirurgie précoce (SCP-NST), dès l'apparition des complications dopa-induites (Schuepbach, Rau et al. 2013).

I.5.4.3. Autres techniques

Nous évoquerons ici d'autres techniques testées ou en cours d'évaluation chez l'homme et ne rentrant pas à l'heure actuelle dans la prise en charge de la maladie.

Les **greffes neuronales** consistent à implanter dans le striatum des cellules capables de produire de la dopamine. La greffe de cellules médullo-surrénaliennes est abandonnée en raison de résultats décevants et d'une morbidité importante (Goetz, Stebbins et al. 1991). Les études de greffe de cellules mésencéphaliques fœtales étaient prometteuses chez l'animal mais

les résultats chez l'homme se sont avérés peu concluants (Olanow, Goetz et al. 2003). Le développement de techniques de reprogrammation cellulaire et la mise en évidence de cellules souches pluripotentes induites, qui permettent d'obtenir des neurones spécifiques du patient, méritent d'être évaluées (Cooper, Hallett et al. 2012).

L'**infusion de facteurs de croissance** (GDNF, *Glial cell-derived neurotrophic factor*) a également été proposée. L'injection doit se faire en intraventriculaire ou intraputaminal car le GDNF ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Les études en ouvert (Gill, Patel et al. 2003) ont rapporté des résultats positifs avec réduction du score UPDRS moteur, mais malheureusement ces résultats n'ont pas été confirmés par les études en double aveugle (Lang, Gill et al. 2006).

La **thérapie génique** consiste à injecter des vecteurs viraux porteurs de gènes susceptibles d'être intégrées dans le génome des cellules hôtes pour favoriser la synthèse d'une protéine donnée. Dans la maladie de Parkinson, 2 essais avec ont été menés, une avec injection intraputaminale du vecteur AAV2-neurutin (Marks, Bartus et al. 2012) et une autre avec injection subthalamique du vecteur AAV2-GAD (LeWitt, Rezai et al. 2011). La première n'a pas démontré d'effet en aveugle à 12 mois mais retrouve un effet bénéfique en ouvert à 18 mois, avec une bonne tolérance. La seconde montre un effet bénéfique en aveugle à 6 mois, mais avec l'exclusion de la moitié des malades en raison de problèmes de mise en place du cathéter d'infusion. Des études complémentaires sont donc nécessaires.

I.5.5. Prise en charge des troubles non moteurs

Concernant la prise en charge de troubles non-moteurs, nous avons fait le choix de nous restreindre à discuter le traitement des troubles neuropsychiatriques (I.5.5.1.) et des troubles cognitifs (I.5.5.2.).

I.5.5.1. Troubles neuropsychiatriques

De nombreux essais ont été menés concernant la prise en charge de la dépression, et les études concernant les traitements antidépresseurs, qu'elle que soit leur classe (antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou noradrénergiques), sont discordantes. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont souvent préférés du fait de leur tolérance (Seppi, Weintraub et al. 2011). Le pramipexole (Sifrol®), agoniste dopaminergique, est le seul avoir montré une efficacité (Barone, Poewe et al. 2010).

La prise en charge de l'apathie a également fait l'objet de nombreux travaux, sans qu'aucune molécule n'emporte la conviction. Ainsi ont été testés les inhibiteurs de la cholinestérase (galantamine, Rivastigmine), la testostérone, le méthylphénidate (Ritaline©) (Seppi, Weintraub et al. 2011). La rasagiline est également à l'essai dans un protocole initié dans notre équipe.

Les troubles psychotiques, notamment les hallucinations visuelles, répondent très bien à la clozapine (Leponex®). La quetiapine (Xeroquel®) a également montré une efficacité, mais probablement moindre (Seppi, Weintraub et al. 2011).

Enfin, les troubles du contrôle des impulsions sont de prise en charge complexe, puisque l'arrêt des agonistes dopaminergiques, qui sont en cause, peut entrainer un de syndrome de sevrage (*dopamine agonist withdrawal syndrome,* DAWS), pouvant nécéssiter leur maintien (Pondal, Marras et al. 2012). L'amantadine (Mantadix®) peut être proposé dans ce contexte (Seppi, Weintraub et al. 2011). La SCP-NST peut également être utile (Witjas, Baunez et al. 2005).

I.5.5.2. Troubles cognitifs

L'étude de l'efficacité des traitements dans la démence parkinsonienne se heurte à la problématique du diagnostic différentiel avec la démence à corps de Lewy. Parmi les anti-cholinestérasiques, seule la rivastigmine (Exelon®) a montré un intérêt chez les patients parkinsoniens (Emre, Aarsland et al. 2004). Concernant les antiglutamatergiques (antagonistes des récepteurs NMDA), la memantine (Ebixa®) a montré un intérêt dans la démence à corps de Lewy mais pas dans la démence parkinsonienne (Emre, Tsolaki et al. 2010).

II. Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle par contraste BOLD

II.1. Introduction

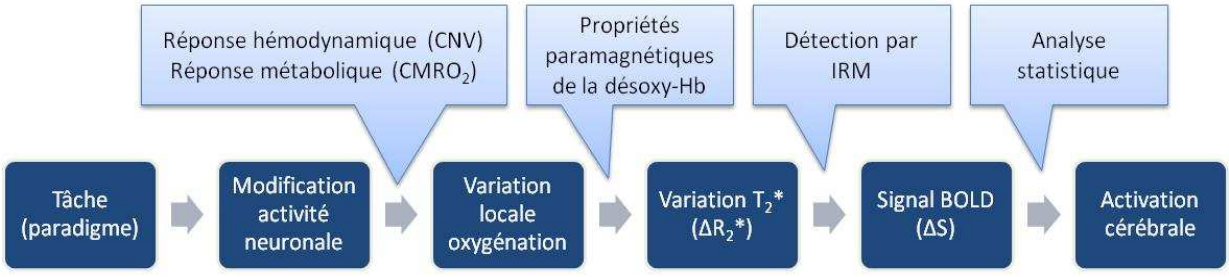
Ce travail de thèse s'inscrit dans le projet de notre équipe de recherche visant explorer les réseaux neuronaux impliqués dans les troubles neuropsychiatriques de la maladie de Parkinson. Nous avons choisi de nous intéresser à l'**IRMf BOLD** comme principal technique d'investigation pour atteindre cet objectif.

L'**effet BOLD** est la combinaison de deux phénomènes, avec :

- Une **base physiologique**, le couplage neurovasculaire, qui correspond aux réponses hémodynamique et métabolique consécutives à une modification de l'activité neuronale et qui va aboutir à une variation de l'oxygénation du sang (II.2.1.).
- Une **base biophysique**, reposant sur les propriétés paramagnétiques de la désoxyhémoglobine qui modifie la susceptibilité magnétique du sang et qui va induire une variation de vitesse de relaxation (ΔR_2^*) (II.2.3.).

La variation de ce paramètre de relaxation est **détectable en IRM** (**signal BOLD**) par l'utilisation de séquences pondérées en T_2^* (II.3.1.).

Une analyse statistique des images IRM obtenues permettra de détecter cette variation légère et ainsi d'obtenir *in fine* une cartographie des « activations » cérébrales (II.3.3.).



Nous différencions **l'effet BOLD**, phénomène de nature tissulaire (ΔR_2^*) du **signal BOLD**, défini comme les variations du signal IRM (ΔS) conséquence de ΔR_2^*.

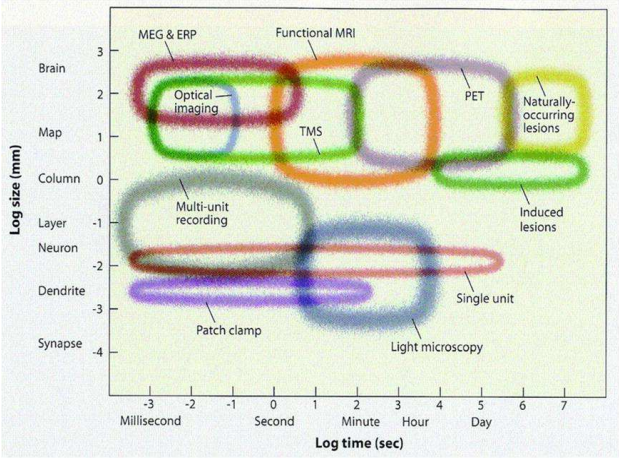
Dans cette partie introductive nous retracerons l'historique de l'étude des fonctions cérébrales (I.1.1.) et de l'IRMf (I.1.2.), puis de manière succincte ses principes (I.1.3.). Nous aborderons ensuite les aspects tissulaires de l'effet BOLD dans la deuxième partie puis les aspects liés à la détection puis l'analyse du signal BOLD dans la troisième. La dernière partie portera sur

les spécificités de l'IRMf BOLD appliquée à l'étude de la maladie de Parkinson (MP) et des structures d'intérêt dans cette pathologie : les ganglions de la base (GB).

II.1.1. Etude des fonctions cérébrales

L'étude du rôle du cerveau intéresse l'homme depuis l'antiquité. Ainsi, l'importance du cerveau, ou tout du moins de la boite crânienne, dans certaines fonctions est déjà évoquée dans un papyrus égyptien découvert par Edwin Smith et datant probablement du XVII^{ème} siècle avant notre ère. Au VI^{ème} siècle av. J.C, Alcméon de Crotone, disciple de Pythagore, fait l'hypothèse que les différentes sensations sont transmises au cerveau et attribue à ce dernier le siège de la pensée. La Grèce antique a vu ensuite s'opposer les adeptes du cardio-centrisme, comme Aristote (384-322 av. J.C.), et ceux du cérébro-centrisme, tels Hippocrate (460 -370 av. J.C) et Hérophile (335-280 av. J.C.). Quelques siècles plus tard, Galien de Pergame (vers 129-201) développe la théorie ventriculaire, attribuant le siège de la « *pneuma* psychique » au système ventriculaire et au polygone artériel de Willis qu'il nomme « réseau merveilleux » (*rete mirable*). Il attribue au parenchyme cérébral un rôle de pompe par analogie au cœur dans le système cardiovasculaire. La théorie ventriculaire a prévalue jusqu'aux travaux du médecin anglais Thomas Willis (1621-1675), pionnier de la neuroanatomie humaine et de la neuropathologie, et créateur du terme *neurologie*. De ces travaux comparatifs entre le cerveau humain et le cerveau des animaux, il fait l'hypothèse du rôle des circonvolutions cérébrales en tant que siège de la pensée. A l'aube du XIX^{ème} siècle, le neuroanatomiste allemand Franz Joseph Gall (1757-1828) fait l'hypothèse que les fonctions cognitives sont localisées dans des lieux précis du cortex cérébral, et développe la phrénologie, discipline saugrenue, qui le fera rentrer dans l'histoire. Nous devons à Paul Broca (1824-1880) avec ses études sur l'aphasie (Broca 1861), un véritable tournant dans les neurosciences cognitives, avec l'étude des conséquences cognitives des lésions cérébrales (Finger 1994). L'étude des patients cérébro-lésés a été la principale source de connaissance sur l'architecture des fonctions cérébrales jusqu'au début des années 80, date à laquelle se sont développées des techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale *in vivo* et non invasives. En dehors de l'IRMf, largement évoquée ensuite, d'autres techniques ont été utilisées ces 30 dernières années, comme la tomographie par émission de positons (TEP) utilisant l'eau marquée à l'oxygène 15 (O_2^{15}) développée par l'équipe de Marcus Raichle (Herscovitch, Markham et al. 1983), la magnétoencéphalographie développée par Riita Hari (Hari and Lounasmaa 1989) ou l'électroencéphalographie initiée par Alan Gevins (Gevins, Le et al.

1994). Parmi ces techniques, l'IRMf occupe une place de choix du fait d'un bon compromis entre résolution temporelle et résolution spatiale. Le schéma suivant montre la place de l'IRMf parmi les autres techniques (Lane, Waldstein et al. 2009) :



II.1.2. Historique de l'IRMf

La résonance magnétique nucléaire (RMN), principe physique à la base de l'IRM que nous décrirons dans la prochaine partie, a été décrite par Felix Bloch et Edward Mills Purcell en 1946 (Bloch, Hansen et al. 1946; Purcell, Torrey et al. 1946). Au début des années 70, Raymond Damadian (Damadian 1971) et Paul Lauterbur (Lauterbur 1973) développent chacun de leur côté des techniques permettant l'utilisation de la RMN pour l'imagerie des êtres vivants. Quelques années plus tard, Peter Mansfield met au point une technique d'acquisition rapide du signal IRM (imagerie écho-planaire, *echo-planar imaging* en anglais) améliorant nettement la résolution temporelle, ce qui a ouvert la voie au développement de l'IRMf (Mansfield 1977). En raison de leurs travaux, Lauterbur et Mansfield ont reçu le prix Nobel de médecine en 2003.

L'IRMf, tout comme la TEP à l'O_2^{15}, sont des techniques d'imagerie fonctionnelle dites **hémodynamiques**, c'est-à-dire basées sur le **couplage neurovasculaire**, modification locale du débit sanguin cérébral induite par l'activité neuronale. Cette hypothèse a été émise dès la fin du XIX^{ème} siècle par Mosso (Mosso 1880), puis Roy et Sherrington (Roy and Sherrington 1890). En 1936, Linus Pauling et Charles Coryell découvrent les propriétés paramagnétiques de la désoxyhémoglobine, en montrant que le sang riche en oxygène était faiblement repoussé par un champ magnétique, alors que le sang appauvri en oxygène était attiré (Pauling and Coryell 1936). Cette propriété paramagnétique du sang non oxygéné a permis a Seiji Ogawa

de décrire en 1990 le **contraste BOLD** (***Blood oxygen level dependent***) lié aux variations de l'oxygénation du sang entrainant des modifications du signal en IRM (Ogawa, Lee et al. 1990). Dans le même temps, l'équipe de Belliveau a publié en 1991 (Belliveau, Kennedy et al. 1991) le premier travail montrant l'étude de l'activation corticale par IRM fondée sur la mesure du débit sanguin régional suite à l'injection d'un produit de contraste paramagnétique (Magnevist). Les travaux d'Ogawa sur l'effet BOLD ont permis de s'affranchir de l'utilisation d'un produit de contraste, l'hémoglobine servant d'agent de contraste endogène. Les 3 premières études d'IRMf fondées sur le contraste BOLD (Bandettini, Wong et al. 1992; Kwong, Belliveau et al. 1992; Ogawa, Tank et al. 1992) ont été publiés en 1992, initiant l'explosion du nombre de travaux utilisant cette technique. Aujourd'hui, une recherche sur Pubmed avec les mots clés « fMRI brain » retrouve plus de 127000 références, soit environ 10000 par an ces dernières années ou 27 publications par jour, à comparer aux 3 publications de 1992 !

II.1.3. Principes de l'IRMf

II.1.3.1. Résonance magnétique nucléaire

La RMN exploite les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques ayant des moments magnétiques (spins nucléaires) et en pratique le plus souvent le proton du noyau de l'atome d'hydrogène, pour des raisons de sensibilité et d'abondance dans les tissus biologiques. Placés dans un champ magnétique statique intense (B_0), les spins vont générer une aimantation macroscopique parallèle à B_0 (polarisation), et microscopiquement précesser (tourner sur un cône) autour de leur axe à une fréquence déterminée par la valeur du champ magnétique, appelée fréquence de Larmor. Le principe de la RMN est de perturber cet équilibre en appliquant un champ magnétique sous forme d'une impulsion radiofréquence (RF) à la fréquence de Larmor. La bascule de cette polarisation va générer une aimantation transversale. C'est cette aimantation transversale qui induit le signal détecté au moyen d'une antenne réceptrice placée à proximité de l'échantillon. L'équivalence entre la fréquence de Larmor des spins étudiés et celle de l'impulsion d'excitation explique le terme de résonance. La fréquence de Larmor est de 42 MHz/T pour le proton. La dynamique des spins est gouvernée par des temps de relaxation, T_1, T_2 et T_2*. Le T_1, témoin de la vitesse de croissance de l'aimantation longitudinale, est caractérisée par un échange d'énergie entre les spins et l'environnement (relaxation spin-réseau). Le T_2 est le témoin de la vitesse de décroissance de l'aimantation transversale et donc du signal. Cette relaxation spin-spin est une perte de

cohérence dans la précession des spins à l'échelle microscopique. Ces déphasages dépendent des interactions de ces noyaux avec l'environnement, par exemple T_2 est beaucoup plus court dans les solides que dans le cerveau. Enfin, le T_2* est lié aux inhomogénéités du champ magnétique. En effet, le champ statique B_0 présente des inhomogénéités liées soit à des considérations techniques, les aimants ne permettant pas d'obtenir des champs magnétiques parfaitement homogènes à l'intérieur des volumes étudiés, soit à la présence à l'intérieur de ces volumes de molécules paramagnétiques, dont la susceptibilité magnétique génère des variations locales du champ. La fréquence de Larmor d'un spin étant proportionnelle au champ magnétique, une hétérogénéité du champ dans un volume donné induit des écarts de fréquence de résonance entre les spins (déphasage) aboutissant à un accroissement de la vitesse de relaxation transversale, selon une constante de temps T_2*.

II.1.3.2. Codage spatial

L'image IRM est obtenue par le codage spatial du signal RMN dans un volume donné. L'espace réciproque de cette image est appelé espace-k. Le codage spatial de l'image est obtenu grâce à l'utilisation de gradients de champ magnétique variables temporellement, produits par des bobines. L'évolution de ces gradients définit la trajectoire du signal dans l'espace-k, la reconstruction de l'image s'effectuant le plus souvent par une transformée de Fourier. C'est l'utilisation de gradients dans les 3 directions de l'espace qui permet d'obtenir des images tridimensionnelles. L'IRMf nécessite un balayage rapide de l'espace-k afin d'acquérir le volume souhaité avec une résolution temporelle suffisante pour détecter l'évolution du signal BOLD que l'on souhaite mesurer, en pratique quelques secondes. La principale technique de codage rapide utilisé est l'*echo planar imaging* (EPI) (Mansfield 1977) (Stehling, Turner et al. 1991).

Beaucoup d'améliorations ont été faites depuis, sur différents fronts qu'il n'est pas possible de détailler ici. Synthétiquement, beaucoup de progrès ont été faits pour améliorer le rapport signal-sur-bruit, limiter la distorsion géométrique des images et l'impact des interfaces de susceptibilité différentes et enfin améliorer les résolutions spatiale et temporelle.

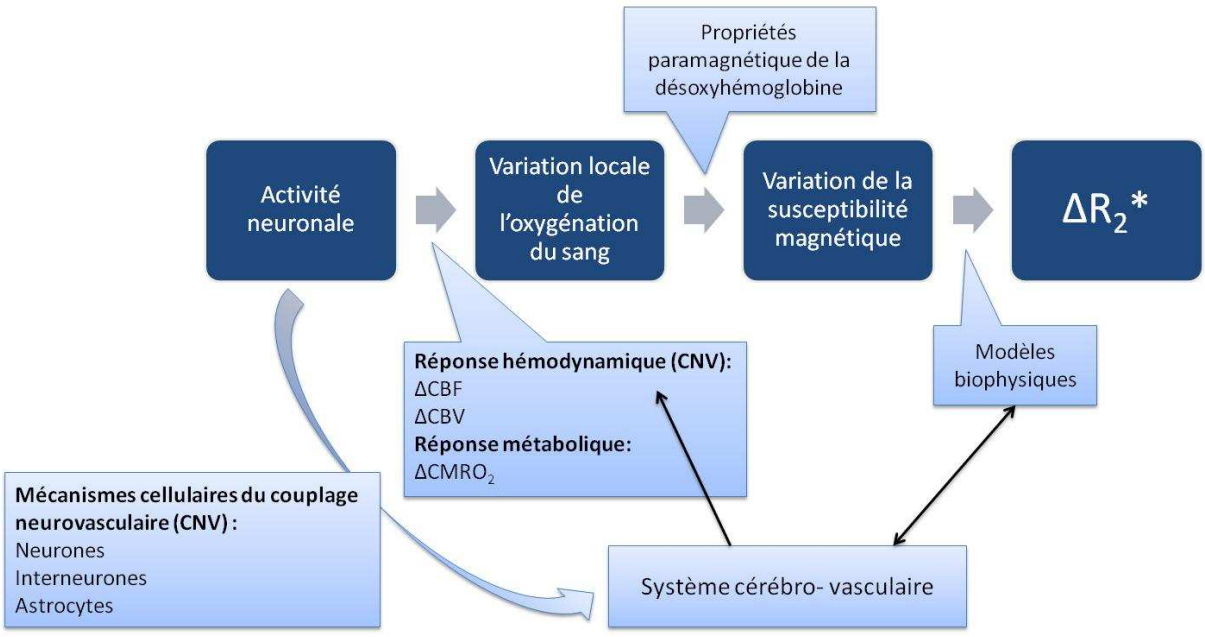
II.1.3.2. Contraste T_2*

L'amplitude du signal RMN mesuré est proportionnelle à l'amplitude de l'aimantation transverse au moment de l'acquisition. Cette amplitude dépend des paramètres de la séquence d'acquisition et des caractéristiques du tissu cérébral en termes de densité de protons et de temps de relaxation (T_1, T_2 et T_2*). Le choix de l'enchainement des impulsions RF et des

délais d’acquisition permet de créer des **contrastes** entre les différentes régions de l’image qui résultent des variations locales de ces paramètres tissulaires. L’effet BOLD génère des variations du T_2* (ΔR_2*, R_2* = 1/T_2*). Ceci implique l’utilisation de séquences sensibles au ΔR_2*, c'est-à-dire pondérées en T_2*. L'approche de référence est fondée sur l'encodage EPI d'un signal de précession libre qui est consécutif à une simple impulsion d'excitation (séquences en écho de gradient). La pondération T_2* augmente alors avec le temps d'écho (TE). A très haut-champ, ou lorsque les hétérogénéités locales de champ magnétique sont trop fortes, les séquences incluent une impulsion de relocalisation pour générer un écho de spin (SE). En raison de la perte importante de signal BOLD, cette approche n'est appliquée qu'à très haut champ où elle donne d'excellents résultats en termes de spécificité (Bandettini and Wong 1997; Logothetis 2008).

II.2. De l'activité neuronale à l'effet BOLD (ΔR_2^*)

En 1890, un siècle avant les premières expériences en IRMf, Charles Roy et Charles Sherrington écrivaient : *« les produits chimiques du métabolisme cérébral, contenus dans les liquides baignant les parois artériolaires du cerveau, peuvent provoquer des modifications du calibre de ces vaisseaux. Du fait de cette réaction, le cerveau possède un mécanisme intrinsèque par lequel son apport sanguin peut être localement modifié en fonction des variations locales de l'activité fonctionnelle. »* (Roy and Sherrington 1890). Ainsi Roy et Sherrington définissaient l'hyperhémie fonctionnelle, qui avait déjà été étudiée par Mosso dix ans plus tôt (Mosso 1880), et qu'on appellera plus tard le **couplage neurovasculaire.** Ce phénomène est à la base des techniques d'imagerie hémodynamique, tels que le PET O_2^{15} et l'IRMf, qui étudient l'activité neuronale liée à une tâche par la mesure de l'augmentation locale du débit et du volume sanguin cérébral qui l'accompagne (II.2.1.). Nous verrons que cette réponse hémodynamique est sous la dépendance du système cérébral microvasculaire (II.2.2.1.) dont la régulation est assurée par différents mécanismes cellulaires (II.2.2.2.). Elle va s'accompagner d'une variation locale de l'oxygénation du sang à l'origine de l'effet BOLD (II.2.3.).



II.2.1. Couplage neurovasculaire : de la variation de l'activité neuronale à la variation de l'oxygénation sanguine.

II.2.1.1. Activité neuronale

Toute activité cérébrale repose sur un pattern spatio-temporel d'activités neuronales, reposant sur un phénomène électrique, le potentiel d'action (PA). Ces patterns d'activité peuvent correspondre à des modifications de la fréquence de décharge, ainsi qu'à des phénomènes de synchronisation ou d'oscillation de groupes de neurones. Cette activité électrique entraine la libération de neurotransmetteurs qui vont se fixer sur des récepteurs post-synaptiques. Ceci va générer des potentiels post-synaptiques qui peuvent être excitateurs (PPSE), donnant lieu à la naissance d'un PA, ou inhibiteurs (PPSI) (Singer 1994).

II.2.1.2. Réponses métabolique et hémodynamique

La restauration des gradients ioniques transmembranaires et la synthèse des neurotransmetteurs consécutifs à activité neuronale consomment de l'énergie. Ceci va entrainer une **activité métabolique**, avec augmentation locale de la consommation (*cerebral metabolic rate*, CMR) de glucose (CMR_{Glu}) et d'oxygène ($CMRO_2$). Ces substrats énergétiques, qui ne sont pas stockés dans les cellules, sont apportés par la circulation sanguine suite à une augmentation du débit sanguin cérébral (*cerebral blood flow*, CBF) au niveau des régions activées (**réponse hémodynamique**) (Nair 2005). L'équipe de Raichle a montré que le couplage entre les réponses métabolique et hémodynamique (Fox and Raichle 1986; Fox, Raichle et al. 1988) n'est pas parfait, mais qu'il existe un découplage d'environ 50% entre l'augmentation du CBF et du CMR_{Glu} et d'environ 5% entre CBF et $CMRO_2$. Ce couplage entre CBF et $CMRO_2$ a été considéré à l'origine de l'effet BOLD observé (II.2.3.). En effet, le fait que l'augmentation du flux de sang oxygéné est bien supérieure à la demande locale en oxygène entraine une diminution de la concentration en désoxyhémoglobine.

L'évolution des techniques a permis l'étude de l'évolution des concentrations relatives d'oxy- et de désoxyhémoglobine. Dans les années 90, les techniques d'imagerie optique ont montré une augmentation relative de la désoxyhémoglobine très rapide et très localisée après la stimulation, suivi d'un afflux sanguin beaucoup plus important et spatialement moins localisé (Malonek and Grinvald 1996). Il s'agissait de la première démonstration du **caractère dynamique du couplage neurovasculaire**, avec extraction rapide d'oxygène (*oxygen extraction factor*, OEF), entrainant une augmentation de la $CMRO_2$ nécessaire pour la

réalisation de la tâche, avant que l'augmentation du CBF déclenchée par la stimulation ne parvienne dans la région concernée.

II.2.1.3. Modèle dynamique du couplage neurovasculaire

La variation de l'oxygénation du sang consécutive à l'activation neuronale a un décours temporel particulier du fait du caractère dynamique du couplage entres les réponses hémodynamique (CBF et CBV) et métabolique ($CMRO_2$).

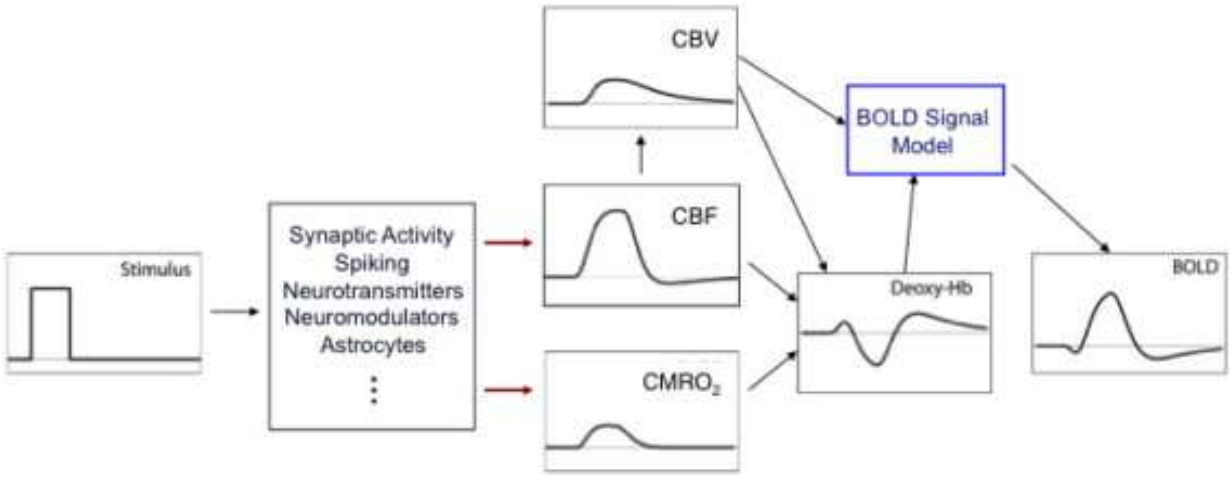
Des modèles mathématiques ont été proposés pour expliquer l'évolution temporelle de cet effet BOLD. Buxton a proposé un premier modèle en 1997 (*oxygen limitation model*). Il repose sur l'hypothèse que l'apport en oxygène est limité par le fait que la pression tissulaire en O_2 est quasi nulle (Buxton and Frank 1997), hypothèse qui s'est révélée fausse. Dans ce modèle, l'augmentation du CBF est seulement expliquée par une augmentation de la vitesse dans les capillaires, ce qui diminue les capacités d'extraction de l'O_2 (OEF) à ce niveau, du fait de la diminution du temps de transit. Dans ce modèle de couplage étroit entre CBF et métabolisme ($CMRO_2$), l'effet opposé du CBF et de l'OEF sur l'apport en oxygène explique qu'une forte augmentation de CBF est nécessaire pour une faible $CMRO_2$. Ce modèle a été complété par le même auteur (Buxton, Wong et al. 1998), qui a introduit le rôle des propriétés biomécaniques du système veineux post-capillaire dans le couplage entre le débit (CBF) et le volume sanguin cérébral (*cerebral blood volume*, CBV). Dans ce modèle (dit « *balloon model* »), le flux entrant est couplé à OEF, selon le modèle d'apport limité en oxygène, mais aussi du CBV. Les caractéristiques biomécaniques du système veineux post-capillaire entrainent un retour lent du CBV vers son état d'équilibre (*balloon effect*). Les modifications dynamiques de l'OEF et CBV expliquent les changements dynamiques de la désoxyhémoglobine aboutissant au signal BOLD. Ce modèle est proche du *Windkessel model* (ou *delayed compliance model*) développé par Mandeville en 1999 (Mandeville, Marota et al. 1999).

L'utilisation d'autres techniques ont permis d'affiner les modèles. Des techniques d'imagerie optique et de doppler ont permis d'étudier l'évolution dynamique de l'oxy- et la désoxyhémoglobine ainsi que de la $CMRO_2$ (Mayhew, Johnston et al. 2000; Mayhew, Johnston et al. 2001). Par ailleurs, la pression en O_2 au niveau tissulaire n'est pas nulle (Ances, Vaida et al. 2011), remettant en cause l'hypothèse que la consommation en O_2 est limitée par l'apport en oxygène. L'importance de l'augmentation du CBF par rapport au $CMRO_2$ aurait peut-être pour but de prévenir la chute de pression en O_2 consécutive a la demande en énergie du neurone activé (Devor, Sakadzic et al. 2011). Par ailleurs, le couplage

entre CBF et $CMRO_2$ est moins étroit qu'initialement suspecté, avec un ratio CBF/$CMRO_2$ qui peut varier entre les différentes régions cérébrales (Ances, Leontiev et al. 2008). La variabilité de ce ratio apparait comme un facteur confondant important dans la modélisation du signal BOLD (Buxton 2012).

En fait les amplitudes de variation du CBF et de la $CMRO_2$ ne sont pas fortement couplées et ces deux facteurs sont probablement sous la dépendance de mécanismes différents et parallèles (Griffeth and Buxton 2011; Buxton 2012). Le $CMRO_2$ refléterait la demande énergétique de l'activité neuronale, nécessaire pour la restauration des gradients ioniques ou la synthèse de neurotransmetteurs (Attwell and Laughlin 2001). Le CBF ne serait pas sous la seule dépendance de cette demande énergétique. En effet, cette réponse hémodynamique est principalement sous la dépendance de l'activité synaptique (Uludag, Dubowitz et al. 2004), les mécanismes de contrôle de cette réponse étant décrits dans la partie suivante.

Le modèle actuel de la réponse BOLD est représenté dans le schéma ci-après. La principale différence avec les modèles précédents est donc que le CBF et la $CMRO_2$ sont sous la dépendance de différents aspects de l'activité neuronale, et donc que les réponses hémodynamique (couplage neurovasculaire stricto sensu) et métabolique sont partiellement indépendantes (Buxton 2012).



Vue actuelle des bases physiologiques de la réponse BOLD, d'après Buxton 2012

II.2.2. Facteurs de modulation du couplage neurovasculaire

Le couplage neurovasculaire (c'est-à-dire la réponse hémodynamique) est le témoin de la vasoréactivité du système microvasculaire cérébral, associant les propriétés vasomotrices des artérioles (régulant le CBF) et les propriétés biomécaniques du système veineux (régulant le CBV) (II.2.2.1.). Alors que les propriétés biomécaniques du système veineux dépendent de ses caractéristiques intrinsèques, les propriétés vasomotrices des artérioles sont quant à elles régulées par un système de contrôle faisant intervenir différentes cellules (II.2.2.2.).

II.2.2.1. Anatomie microvasculaire cérébrale

Le système microvasculaire cérébral comprend les artérioles pré-capillaires, les capillaires et les veinules post-capillaires. Les **artérioles pré-capillaires** sont les seuls vaisseaux de cet ensemble possédant des cellules musculaires lisses au niveau de leur paroi et donc susceptibles de réguler localement le CBF. Au niveau de ces cellules musculaires agissent différentes molécules et métabolites vasodilatateurs ou vasoconstricteurs (II.2.2. 2.) qui permettent de faire varier le diamètre des artérioles et ainsi contrôler le flux sanguin. Leur diamètre est généralement compris entre 20 et 90 µm.

Les **capillaires,** entourés d'une seule couche de cellules endothéliales et d'une membrane basale, sont peu susceptibles d'avoir des modifications de volume. C'est à ce niveau que se font les échanges d'O_2 et de glucose avec les tissus. Leur diamètre est d'environ 7 µm.

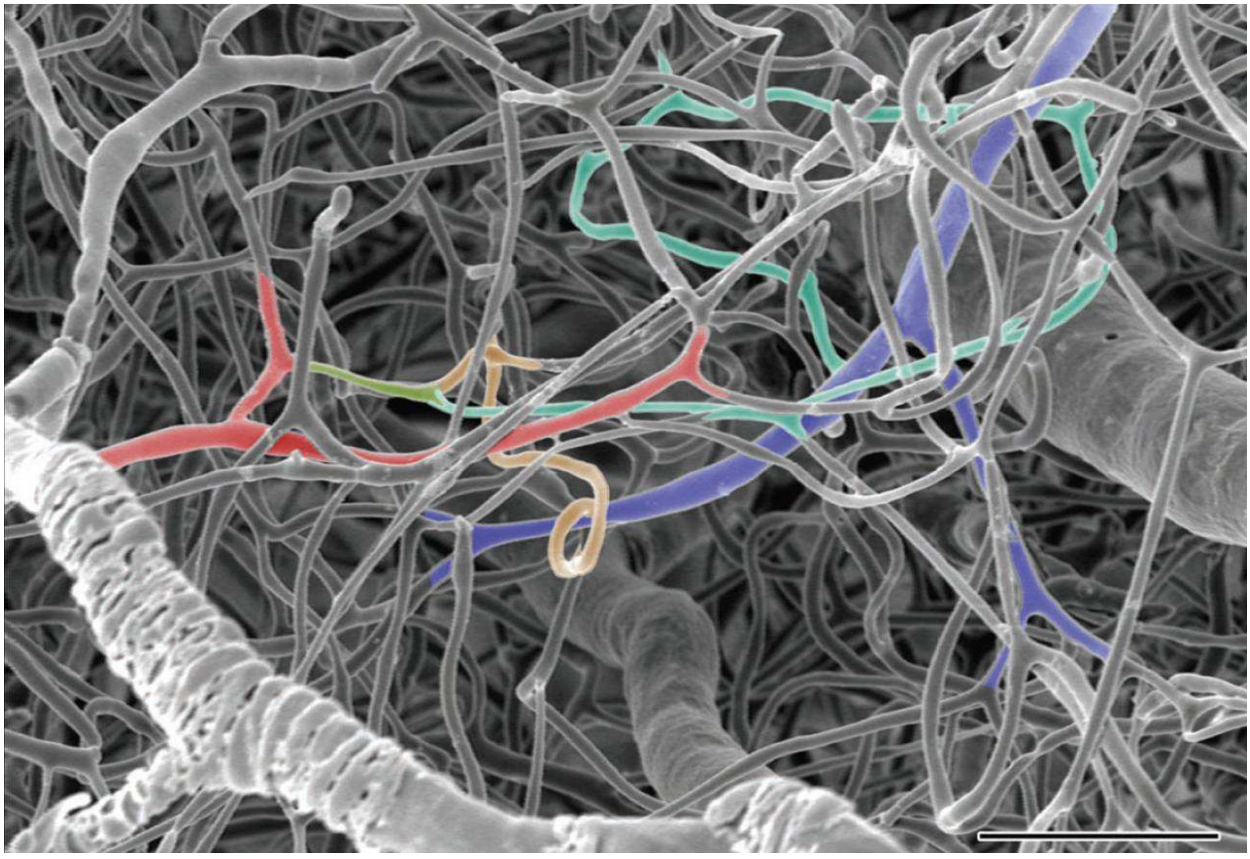
Les **veinules post-capillaires** possèdent très peu de cellules musculaires lisses et ont des propriétés biomécaniques particulières de type capacitif. Elles changent de volume en fonction de la pression sanguine locale, donc en fonction du flux sanguin qu'elles reçoivent (CBF), et ont une cinétique de retour à l'équilibre lente. Leur diamètre est généralement compris entre 8 et 30 µm.

Ces données sont issues de différents travaux anatomiques (Nonaka, Akima et al. 1998; Reina-De La Torre, Rodriguez-Baeza et al. 1998; Harrison, Harel et al. 2002).

Alors que le CBF est uniquement régulé par le diamètre des artérioles pré-capillaires, le CBV dépend des trois composantes du système vasculaire (Behzadi and Liu 2005; Buxton 2012). Au niveau basal, les artérioles interviennent peu au volume (21%) par rapport aux capillaires (33%) et surtout aux veinules et veines de petit calibre (46%) (Sharan, Jones et al. 1989). Ainsi, la dynamique de variation du CBV suite à une augmentation du CBF est principalement sous la dépendance des propriétés biomécaniques du système veineux post-capillaire, dont l'inertie est responsable du *balloon effect*.

La réactivité cérébrovasculaire correspond donc à l'action conjointe des propriétés vasomotrices des artérioles pré-capillaires et des propriétés biomécaniques du système veineux post-capillaire. Cette vasoréactivité explique les caractéristiques de la variation de l'oxygénation du sang à la base de l'effet BOLD, en association avec la dynamique des échanges d'O_2 au niveau des capillaires.

Il est important de noter que plus part des travaux sur l'anatomie microvasculaire cérébrale et sur sa vasoréactivité concernent la vascularisation corticale, peu de données existent sur la microvascularisation des GB (II.4.2.).



Vue de la micro-vascularisation cérébrale d'après Harrison, Harel et al. 2002.
Artérioles pré-capillaires en rouge, capillaires en vert et orange et veinules post-capillaires en bleu.
Barre d'échelle de 50 µm

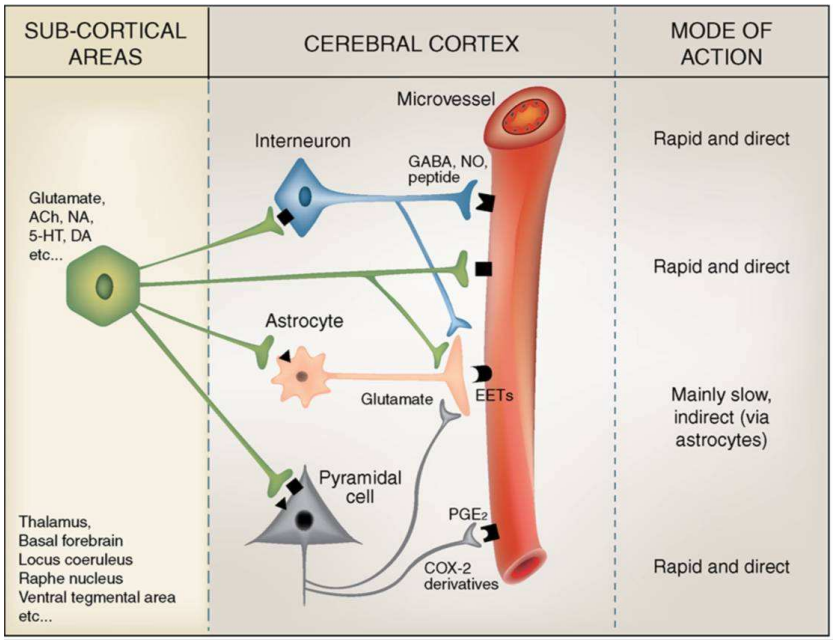
II.2.2.2. Mécanismes cellulaires du couplage neurovasculaire

Comme nous venons de le voir, le CBF est régulé par les variations du diamètre des artérioles pré-capillaires, avec un rôle central des muscles lisses de la paroi artériolaire. Ces muscles pourront entrainer une vasodilatation des artérioles (en se relâchant), ce qui augmente le CBF, ou au contraire une vasoconstriction (en se contractant) ce qui va diminuer le CBF (D'Esposito, Deouell et al. 2003).

Alors que le tonus de la paroi artérielle des vaisseaux cérébraux extra-parenchymateux est assuré par une innervation extrinsèque en provenance des ganglions du système sympathique et parasympathique, le tonus de la paroi artériolaire est assuré par une innervation intrinsèque provenant des neurones et interneurones corticaux (Lecrux and Hamel 2013). Lorsqu'ils sont activés, ces neurones ou interneurones vont libérer différentes substances vasoactives qui vont agir sur les muscles lisses de la paroi artériolaire. Le rôle des astrocytes dans le couplage neurovasculaire est également mis en avant ces dernières années (Carmignoto and Gomez-Gonzalo 2010; Kowianski, Lietzau et al. 2013). Les synapses des neurones et interneurones, les terminaisons astrocytaires et la paroi artériolaire forment ce qu'on appelle l'**unité neurovasculaire**, et la libération de substances à ce niveau va moduler le diamètre de l'artériole. Des nombreuses substances vasoactives, essentiellement vasodilatatrices, ont été mises en évidence, parmi lesquelles nous citerons sans être exhaustif, la prostaglandine E_2 sécrétée par les neurones pyramidaux, l'oxyde nitrique (NO), la somatostatine (SOM) et le polypeptide intestinal vasoactif (VIP) sécrétés par des interneurones péri-artériolaires spécifiques ou par des interneurones GABAergiques. Les astrocytes libèrent les substances vasoactives suite à une élévation intracellulaire de calcium consécutive à leur activation par des neurones (glutamatergiques ou GABAergiques) ou des interneurones GABAergiques. Les astrocytes peuvent agir en libérant du potassium, métabolite aux propriétés vasoactives, des prostaglandines ou de l'acide arachidonique et ses dérivés, notamment l'acide epoxyeicotrienoique (EET) (Cauli and Hamel 2010; Lecrux and Hamel 2013).

Il est intéressant de noter que les afférences sous-corticales (cholinergiques, noradrénergiques, sérotoninergiques, dopaminergiques) se projetant sur les différentes populations neuronales corticales, peuvent également participer à la régulation du tonus artériolaire, soit par action direct sur les muscles lisses de la paroi, soit indirectement, par activation des astrocytes ou d'interneurones spécifiques (Cauli and Hamel 2010; Lecrux and Hamel 2013).

Enfin, la mise en jeu de ces substances se fait de manière dynamique, en fonction de la durée de l'activation neuronale, avec action précoce des substances d'origine neuronale et intervention des astrocytes lors des activations prolongées (Cauli and Hamel 2010).



Vue schématique des mécanismes cellulaires et biochimiques du couplage neurovasculaire et de leur dynamique de mise en jeu, d'après Cauli and Hamel 2010

En résumé, l'activité synaptique des neurones (et interneurones) lors de la réalisation d'une tâche va entrainer une vasodilatation artériolaire provoquant l'augmentation locale du CBF, directement par la libération de molécules vasoactives, et indirectement par l'activation des astrocytes ou d'interneurones spécifiques, en sachant que les afférences sous-corticales ayant activé les neurones vont également agir dans le même sens.

II.2.3. Effet BOLD : de la variation de l'oxygénation sanguine au ΔR_2*.

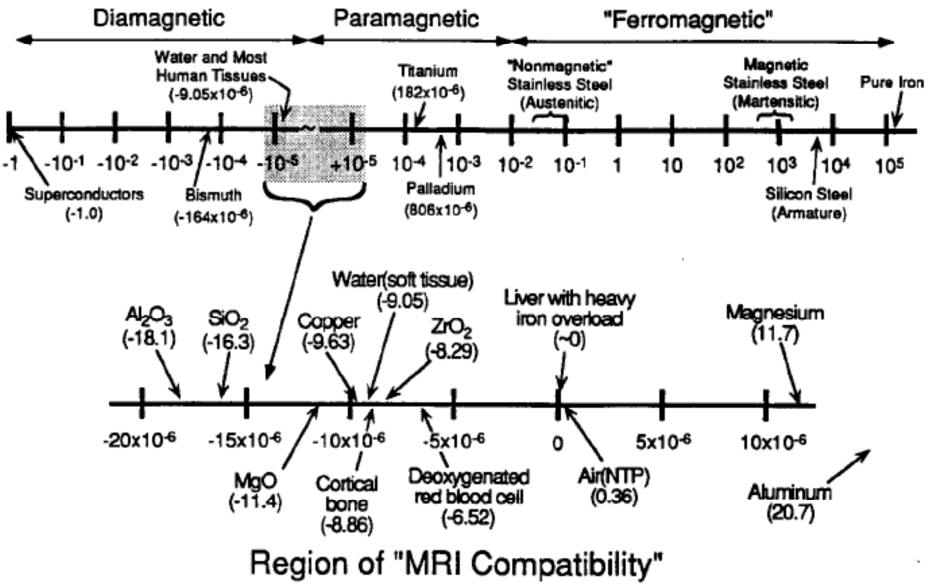
L'effet BOLD correspond aux variations du T_2* (ou de la vitesse correspondante R_2*, ΔR_2*) en lien avec la variation de la concentration en désoxyhémoglobine qui varie localement et en fonction du temps suite au couplage neurovasculaire. Ces variations de l'oxygénation du sang induisent une perturbation locale du champ magnétique liée aux propriétés paramagnétiques de cette molécule (II.2.3.1.). Ainsi, suite à une activation neuronale, la diminution de la désoxyhémoglobine va entrainer une augmentation du temps de relaxation T_2* (II.2.3.2.), mesurable sous la forme d'une augmentation du signal en IRM (II.3).

II.2.3.1. Propriétés paramagnétiques de la désoxyhémoglobine

L'hémoglobine est une protéine intracellulaire en charge du transport d'oxygène et présente en garde quantité dans les globules rouges du sang circulant. Elle existe sous forme oxygénée (oxyhémoglobine, HbO_2) ou désoxygénée (désoxyhémoglobine, désoxy-Hb), les propriétés paramagnétiques de cette dernière étant connues depuis le milieu des années 30 suite aux travaux de Pauling et Coryell (Pauling and Coryell 1936). Chaque molécule d'hémoglobine comporte quatre chaînes protéiques (globine), chaque globine étant associée par une liaison covalente à un hème. Chaque hème est composé d'un ion Fer complexé par une porphyrine. Dans l'oxyhémoglobine, la molécule d'oxygène se fixe sur le Fer, modifiant la répartition de ses électrons. Tous les électrons sont ainsi appariés, et l'HbO_2 possède donc un spin total nul, ce qui en fait une molécule diamagnétique (moment magnétique nul). Dans la désoxyhémoglobine, le fer, présent sous sa forme ferreuse (Fe^{3+}), n'est pas lié à une molécule d'O_2. Il possède donc des électrons célibataires et un spin total non nul, ce qui en fait une molécule **paramagnétique** (moment magnétique intrinsèque). En présence d'un champ magnétique statique, comme dans l'aimant de l'IRM, ces deux types de molécules acquièrent une aimantation selon leur **susceptibilité magnétique**. Les molécules paramagnétiques ont une susceptibilité magnétique positive, c'est-à-dire que le dipôle magnétique intrinsèque s'aligne au champ magnétique extérieur, alors que les molécules diamagnétiques ont une susceptibilité négative, c'est-à-dire que leur dipôle magnétique s'y oppose. Par ailleurs, la désoxyhémoglobine a une susceptibilité magnétique bien supérieure à l'oxyhémoglobine, cette dernière ayant une susceptibilité magnétique proche de l'eau et des tissus extravasculaires (Schenck 1996).

Les variations de l'oxygénation du sang consécutives au couplage neurovasculaire vont donc entrainer des **variations de susceptibilité magnétique** et donc des perturbations du champ magnétique local, phénomène à la base de l'effet BOLD (ΔR_2^*) et mesurable en IRM (Ogawa, Lee et al. 1990).

Le schéma suivant (diagramme de Schenck) montre le niveau de susceptibilité magnétique de la désoxyhémoglobine par rapport à d'autres molécules et tissus.



Spectre de susceptibilité montrant le niveau de susceptibilité magnétique de différentes molécules et tissus, d'après Schenck 1996

II.2.3.2. Biophysique de l'effet BOLD

Les variations de l'oxygénation du sang induisent des variations de susceptibilité magnétique et donc des gradients de champs magnétiques qui vont modifier les paramètres de relaxation T_2 et T_2* (Menon, Ogawa et al. 1993; Weisskoff, Zuo et al. 1994). Les variations de ces paramètres sont liées aux déphasages des spins à proximité de ces gradients microscopiques. De nombreux auteurs (Kennan, Zhong et al. 1994; Yablonskiy and Haacke 1994; Boxerman, Hamberg et al. 1995; Kiselev and Posse 1999; Dickson, Ash et al. 2011) ont modélisé les liens entre les variations d'oxygénation du sang à l'intérieur d'un voxel et les variations des paramètres de relaxation. Ils montrent essentiellement que le lien entre les différences de susceptibilité et le ΔR_2* dépendent de l'orientation des vaisseaux par rapport au champ magnétique statique (B_0), de leur diamètre et du volume sanguin cérébral basal. Les modèles perfectionnés permettent de prendre en compte des facteurs plus fins comme la diffusion de spins (Kiselev and Posse 1999), permettant d'expliquer le contraste d'autres techniques d'IRMf basées sur la diffusion (Le Bihan 2012).

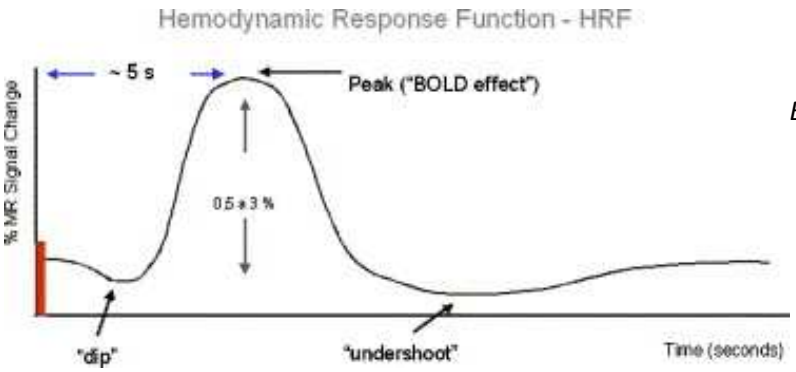
En somme, il existe un couplage entre les variations de susceptibilité magnétique au niveau tissulaire et le ΔR_2*, avec une variabilité de sensibilité liée à la structure du tissu et à l'anatomie vasculaire. Cette variation du R_2* peut être mise en évidence en IRM grâce à des séquences pondérées en T_2*, sujet que nous allons aborder maintenant.

II.3. De l'effet BOLD (ΔR_2^*) au signal BOLD (ΔS)

Les variations temporelles du ΔR_2^* consécutives au couplage neurovasculaire sont mesurables en IRM sous la forme d'une variation du signal RMN, le signal BOLD (ΔS).

Evolution temporelle du signal BOLD consécutif à une stimulation unique a un décours temporel particulier (Bandettini, Jesmanowicz et al. 1993; Amaro and Barker 2006), issu des caractéristiques dynamiques du couplage neurovasculaire :

- baisse initiale du signal avec un minimum 2 secondes après la stimulation (*initial dip*).
- augmentation beaucoup plus importante en amplitude, culminant environ 5 à 6 secondes après la stimulation.
- passage du signal sous son niveau basal (*post-stimulus undershoot*) avant de revenir vers celui-ci en une vingtaine de secondes.



Evolution temporelle du signal BOLD suite à une stimulation unique, d'après Amaro and Barker 2006

Ce comportement temporel est dénommée réponse hémodynamique (HRF, *hemodynamic response function*) (Friston, Holmes et al. 1995).

Dans la première (partie II.3.1.) nous évoquerons les principes de détection de ce signal BOLD. Nous verrons ensuite les principaux paradigmes utilisés pour déclencher une modification de l'activité neuronale et *in fine* le signal BOLD (II.3.2.). Enfin nous évoquerons les techniques de traitements du signal qui permettent de cartographier les régions cérébrales activées (II.3.3.).

II.3.1. Détection du signal BOLD

Deux aspects sont à évoquer dans la capacité de l'IRM à détecter le signal BOLD :
- la **sensibilité**, qui correspond à la capacité à mettre en évidence une activation cérébrale lors d'une augmentation de l'activité neuronale (II.3.1.2.).
- la **spécificité**, qui correspond à la capacité de localiser correctement l'activité neuronale à la source du signal BOLD (II.3.1.3.).
Deux facteurs apparaissent primordiaux puisqu'ils interviennent à la fois dans la spécificité et la sensibilité, l'intensité du champ magnétique de l'imageur IRM et le temps d'écho (TE) de la séquence d'acquisition.

II.3.1.1. Principes

Le signal BOLD (ΔS), conséquence de la variation du ΔR_2^*, est calculable à partir de la formule suivante (Menon, Ogawa et al. 1993; Van Gelderen, Duyn et al. 1994):

$$S = S_0 \times \ \mathrm{e}^{-\mathrm{TE} \times R_2^*}$$

Dans cette formule, S_0 correspond au signal IRM à l'origine (TE = 0). Le signal BOLD (ΔS) peut être approximé par un simple calcul de dérivée :

$$\Delta S \approx \left|\frac{\partial S}{\partial R_2^*}\right| . \Delta R_2^* = TE . S . \Delta R_2^* .$$

Ou ∂ correspond au bruit. En négligeant l'effet du bruit, le pourcentage de changement de signal BOLD peut être estimé comme suit :

$$\frac{\Delta S}{S} \approx TE . \Delta R_2^* .$$

On observe immédiatement que :

- $\frac{\Delta S}{S}$ (%) augmente proportionnellement au TE.
- ΔS est **maximal lorsque TE = T_2^* basal**.

II.3.1.2. Sensibilité

La sensibilité de l'IRMf BOLD est déterminée à la fois par des facteurs instrumentaux, correspondant à la capacité de l'IRM à détecter l'effet BOLD (II.3.1.2.1.), mais aussi par la taille de cet effet par rapport au bruit. Ainsi, aborder la problématique de la sensibilité de détection du signal BOLD en IRMf nécessite de définir au préalable le **rapport contraste-sur-bruit** (CNR, *contrast-to-noise ratio*), qui correspond au rapport des amplitudes du signal BOLD et du bruit ($\frac{\Delta S}{\sigma_{bruit}}$). Optimiser la sensibilité passe donc par la capacité à maximiser le CNR, en augmentant le ΔS (II.3.1.2.2.) et en diminuant le bruit (II.3.1.2.3.).

II.3.1.2.1. sensibilité de détection du ΔR_2^*

Nous avons vu que la sensibilité de détection du signal BOLD est théoriquement maximale lorsque le TE égale le T_2^* de la structure que l'on souhaite étudier (Menon, Ogawa et al. 1993; Van Gelderen, Duyn et al. 1994). Ce T_2^* basal dépend des facteurs paramagnétiques pouvant faire varier localement la susceptibilité magnétique, essentiellement le fer. Ce fer est soit associé à l'hémoglobine, donnant au sang désoxygéné ses propriétés paramagnétiques à la base de l'effet BOLD (II.2.3.), soit stocké à l'intérieur des cellules, essentiellement sous forme de ferritine (Zecca, Youdim et al. 2004). Ainsi, le T_2^* basal dépend à la fois du taux de désoxyhémoglobine basal dans le sang circulant (Ogawa, Menon et al. 1993), variable en fonction de différents facteurs physiologiques que nous aborderons plus loin, et de la teneur tissulaire en fer (Gelman, Gorell et al. 1999).

En dehors du TE, , d'autres facteurs instrumentaux interviennent sur la sensibilité BOLD, comme l'intensité du champ magnétique, le volume du voxel, la bande passante, l'angle de bascule ou la technique de codage spatial (Fera, Yongbi et al. 2004).

Enfin, la présence éventuelle d'**artéfacts de susceptibilité magnétique** peut affecter la sensibilité de l'IRMf. A l'interface de deux tissus ayant des susceptibilités magnétiques différentes (par exemple os/eau, air/eau) se créent des gradients de champ magnétique qui s'ajoutent au champ magnétique statique (B_0). Ils entrainent une diminution locale du temps de relaxation T_2^* et donc du signal IRM (Ojemann, Akbudak et al. 1997; Deichmann, Josephs et al. 2002). Ces artéfacts sont bien connus dans les régions proches des sinus (interfaces air/eau), au niveau des régions temporales inférieures ou orbito-frontales, et sont caractérisés par des zones où la sensibilité BOLD est altérée en raison d'une modulation du TE effectif et/ou d'une atténuation du signal. Ces artéfacts peuvent également être observés à l'interface

entre les GB, riches en fer, et la substance blanche environnante (II.4.2). Notons que la proéminence de ces artéfacts augmente avec le TE et le volume du voxel (Ojemann, Akbudak et al. 1997; Deichmann, Josephs et al. 2002). Les effets d'une augmentation de la résolution (c'est-à-dire d'une diminution du volume des voxels) a été étudiée, montrant qu'elle permet de diminuer ces artéfacts de susceptibilité, au détriment d'une diminution du rapport signal-sur-bruit. La diminution du TE permet également de diminuer des artéfacts, au détriment toujours de la sensibilité de détection du signal BOLD (Ojemann, Akbudak et al. 1997). De nombreuses tentatives d'optimisation ont été développées pour mettre en évidence les activations dans les cortex frontal et temporal, avec des résultats contradictoires (Gorno-Tempini, Hutton et al. 2002; Robinson, Windischberger et al. 2004; Stocker, Kellermann et al. 2006; Robinson, Pripfl et al. 2008; Kopietz, Albrecht et al. 2009). La difficulté principale provient de la grande hétérogénéité interindividuelle et spatiale des gradients à l'intérieur du cerveau qui rend difficile la mise au point d'une stratégie générique applicable à l'ensemble du cerveau.

Une solution à la diversité spatiale de ces gradients consiste à utiliser des séquences d'acquisition à multiple échos (Posse 2012) qui ont comme inconvénients une diminution de la résolution spatiale et du volume explorable.

Notons enfin, qu'en dehors des artéfacts de susceptibilité, il existe d'autres types d'artéfacts d'acquisition en IRMf que nous n'aborderons pas ici en l'absence de lien avec notre problématique (non linéarité des gradients, courants de Foucault, déplacement chimique).

II.3.1.2.2. amplitude du signal BOLD (ΔS)

Le signal BOLD est avant tout lié à la variation d'activité neuronale induite par la tâche qui correspond au paramètre que l'on souhaite mesurer. Ce lien entre signal BOLD et activité neuronale a été confirmé par des études électrophysiologiques, aussi bien chez l'animal que chez l'homme (Logothetis, Pauls et al. 2001; Heeger and Ress 2002). Comme nous l'avons vu, le couplage neurovasculaire dépend de la manière dont le système cérébrovasculaire répond à une variation de l'activité neuronale (II.2.2.). Tout processus physiologique (par exemple le vieillissement), pharmacologique ou pathologique altérant, soit les mécanismes cellulaires de ce couplage, soit la vasoréactivité cérébrovasculaire, peut induire des modifications de l'effet BOLD indépendantes de l'activité neuronale, qui seront de facteurs confondants à prendre en compte (D'Esposito, Deouell et al. 2003; Iannetti and Wise 2007; Liu, Hebrank et al. 2012).

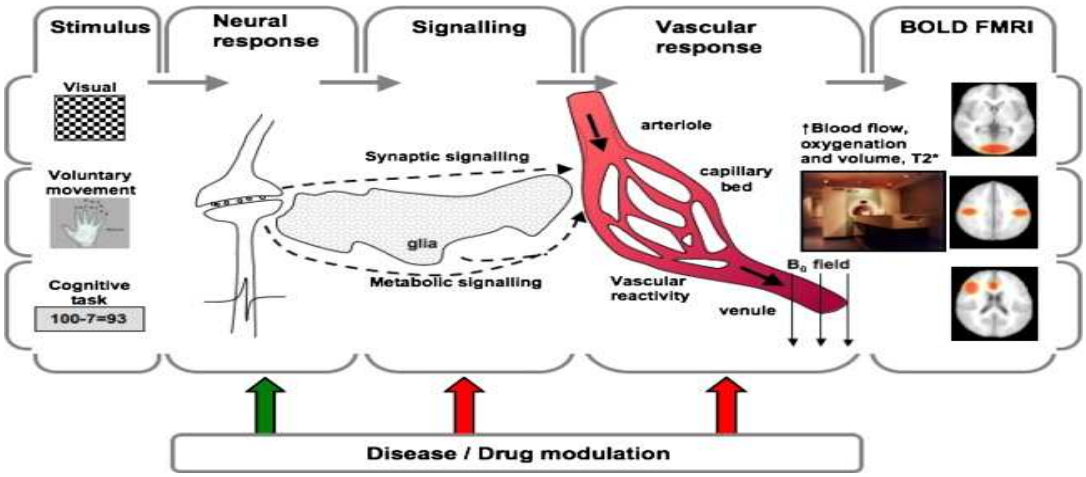


Illustration schématique de la cascade d'évènements allant de la stimulation (paradigme) au signal BOLD recueilli. Certaines pathologies ou actions pharmacologiques peuvent modifier le signal BOLD soit en lien avec des modifications de l'activité neuronale (flèche verte) soit indépendamment de l'activité neuronale (flèches rouges), d'après Iannetti and Wise 2007.

En dehors de ces facteurs dynamiques, le signal BOLD dépend aussi de l'**état basal** du sujet. Il faut donc prendre en compte de l'activité neuronale de repos, à l'origine de fluctuations du signal BOLD (*resting state BOLD fluctuations amplitude*, RSFA), qui sont à la base de la technique d'IRMf de repos (*resting-state fMRI*), mais qui dans notre contexte apparaissent comme une source de bruit (Hyder, Rothman et al. 2002; Liu, Hebrank et al. 2012).

L'état basal du système cérébrovasculaire (CBV et CBF basaux) est également à prendre en compte (Buxton 2012; Kim and Ogawa 2012; Liu, Hebrank et al. 2012). Il a par exemple été démontré qu'une augmentation du CBF basal induisait une diminution du signal BOLD (Cohen, Ugurbil et al. 2002). La pression artérielle systémique semble également pouvoir modifier le signal BOLD (Kalisch, Elbel et al. 2001).

Le niveau d'oxygénation sanguine basale (taux de désoxyhémoglobine basal) joue également un rôle (Lu, Zhao et al. 2008), comme le montrent les études sur l'effet de l'hypoxie ou hyperoxie sur le signal BOLD (Tuunanen and Kauppinen 2006), l'hypoxie diminuant le signal BOLD alors que l'hyperoxie l'augmente. Le taux de désoxyhémoglobine basal dépend lui-même d'autres facteurs comme l'hématocrite, qui correspond au pourcentage de globules rouges par rapport au volume sanguin total (Levin, Frederick Bde et al. 2001), du CBV basal, du $CMRO_2$ et de l'activité neuronale de repos (Ogawa, Menon et al. 1993; Davis, Kwong et al. 1998; Kim and Ogawa 2012), montrant que ses paramètres basaux n'interviennent pas indépendamment les uns des autres.

Il est à noter, comme pour le couplage neurovasculaire, que les variations de ces paramètres basaux pour des raisons physiologiques, pharmacologiques ou pathologiques peuvent modifier le signal BOLD sans lien avec les modifications de l'activité neuronale, et représentent également des facteurs qu'il est important de prendre en considération (Iannetti and Wise 2007).

La prise en compte de ces facteurs, qui sont à la source de l'importante variabilité interindividuelle du signal BOLD (Aguirre, Zarahn et al. 1998; Handwerker, Ollinger et al. 2004; Steffener, Tabert et al. 2010), est à l'origine du développement de méthodes de calibration (*calibrated-fMRI*) (Davis, Kwong et al. 1998; Hoge 2012).

II.3.1.2.3. bruit

Le bruit correspond à l'ensemble des signaux IRM non pertinents, c'est-à-dire non liés à la réalisation de la tâche. Il est classique de différentier 3 types de bruit (Kruger and Glover 2001; Triantafyllou, Hoge et al. 2005), le bruit thermique (en provenance du sujet et de l'électronique du scanner), le bruit de l'imageur (lié aux dérives et autres imperfections du système d'imagerie) et le **bruit physiologique**. Une partie de ce bruit physiologique est liée à des mouvements du sujet à l'origine de fluctuations qui, n'étant pas synchrones à l'acquisition, apparaissent comme des fluctuations pseudo-aléatoires. Ces mouvements sont liés à la respiration et aux battements cardiaques inévitables lors de l'acquisition, à l'origine d'oscillations quasi-périodiques du signal (Biswal, Yetkin et al. 1995; Kruger and Glover 2001). Il existe également un mouvement d'allure périodique du cerveau et du liquide céphalo-rachidien lié aux variations du volume sanguin cérébral (*brain pulsatility* des anglo-saxons) (Glover and Lee 1995). En dehors de ces mouvements physiologiques, des variations du R_2* non liées à la tâche (*BOLD-like signal*) témoignent de l'activité neuronale de repos (Kruger and Glover 2001; Kundu, Inati et al. 2012). Ces variations du R_2* sont utilisées pour les techniques d'IRMf de repos, mais sont une source de bruit dans notre contexte. Cette source de bruit est d'autant plus problématique qu'elle est également dépendante du TE et du champ magnétique (Kruger and Glover 2001; Triantafyllou, Hoge et al. 2005). Ainsi, toute tentative d'optimisation du TE pour augmenter la sensibilité du signal BOLD va également augmenter le bruit physiologique. De même, le gain de rapport signal-sur-bruit attendu lors de l'augmentation du champ magnétique est contrebalancé par l'augmentation du bruit physiologique (Kruger and Glover 2001). Ceci explique aussi l'intérêt à très haut champ des

séquences refocalisées fondées sur des échos de spins qui sont moins sensibles à ce type de bruit (Liu, Miki et al. 2006).

II.3.1.3. Spécificité

La spécificité est la capacité à détecter des signaux liés exclusivement aux variations de l'activité neuronale. Elle est perturbée par la sensibilité supérieure du signal BOLD aux réseau veineux de drainage par rapport aux neurones (Gati, Menon et al. 1997). Ainsi, il existe un signal BOLD intravasculaire, lié aux variations du T_2* dans les vaisseaux, et un signal extravasculaire trouvant son origine dans les tissus péri-vasculaires au contact des neurones activés (Uludag, Muller-Bierl et al. 2009; Triantafyllou, Wald et al. 2011). Augmenter la spécificité revient donc à distinguer les composantes intravasculaire et extravasculaire du signal BOLD, ce qui permet alors de détecter des activations plus proches des neurones sollicités (Uludag, Muller-Bierl et al. 2009). L'influence de ces contributions dans le signal BOLD dépend de facteurs physiologiques comme le CBV et l'oxygénation du sang, mais aussi de facteurs instrumentaux comme le champ magnétique, le TE ou la séquence IRM utilisée (Uludag, Muller-Bierl et al. 2009). Ainsi la contribution intravasculaire diminue avec l'augmentation du champ magnétique, et devient négligeable à partir de 7 Teslas (Uludag, Muller-Bierl et al. 2009; Donahue, Hoogduin et al. 2011). L'optimisation du TE permet également d'améliorer la spécificité spatiale. Le T_2* du système veineux étant nettement plus faible que le T_2* tissulaire, l'augmentation du TE privilégie la composante extravasculaire du signal BOLD (Triantafyllou, Wald et al. 2011). Enfin des gains de spécificité sont obtenus par des séquences en *spin echo* (Uludag, Muller-Bierl et al. 2009).

II.3.2. Types de paradigme

Le paradigme correspond à une suite temporelle de stimuli reçus et/ou de tâches réalisées par le sujet dont le but est de déclencher une activité neuronale d'intérêt. Le principe est de comparer les salves d'images acquises pendant les phases de repos et d'activation, tous les paramètres d'acquisition étant identiques par ailleurs. Le faible rapport signal-sur-bruit et la dérive de la ligne de base du signal fait qu'il n'est pas possible de se fonder sur une seule succession repos/action pour mesurer des variations significatives du signal. Par conséquent, il est nécessaire de répéter ce processus en alternant les conditions. L'alternance des différentes conditions définit le type de paradigme, les deux principaux étant le paradigme en bloc et le paradigme événementiel.

II.3.2.1. Paradigme en bloc

Les paradigmes en bloc, qui dérivent de ceux utilisés en PET O_2^{15}, se caractérisent par l'alternance de stimulation de durée prolongée (souvent au-delà de 10 secondes). Ce type de paradigme maximise la capacité de détection des zones activées (Liu, Frank et al. 2001), mais présente des inconvénients, comme le nombre limité de conditions explorées, le caractère répétitif des stimulations induisant des biais d'habituation/lassitude.

II.3.2.2. Paradigmes évènementiels

Les paradigmes événementiels se caractérisent par la succession d'événements brefs à caractère impulsionnel (de l'ordre de 2 secondes). Cette brièveté fait que le décours temporel du signal BOLD se rapproche alors de la réponse impulsionnelle du cerveau, appelée *hemodynamic response function* (ou HRF). L'intervalle entre chaque événement (intervalle inter-stimuli) peut être constant (paradigme périodique) ou variable (paradigme pseudo-aléatoire). L'estimation de la réponse hémodynamique nécessite des intervalles inter-stimuli suffisamment longs pour permettre le retour à la ligne de base du signal BOLD, c'est à dire au-delà de 20 secondes. En dehors de ce but, des intervalles inter-stimuli plus courts sont utilisés, ce qui permet d'augmenter le nombre de stimuli par unité de temps et ainsi la puissance statistique du protocole. Ce type de paradigme permet d'étudier de nombreuses conditions en limitant les phénomènes d'habituation, au détriment d'un pouvoir de détection moindre par rapport aux paradigmes en bloc (Rosen, Buckner et al. 1998; Liu, Frank et al. 2001).

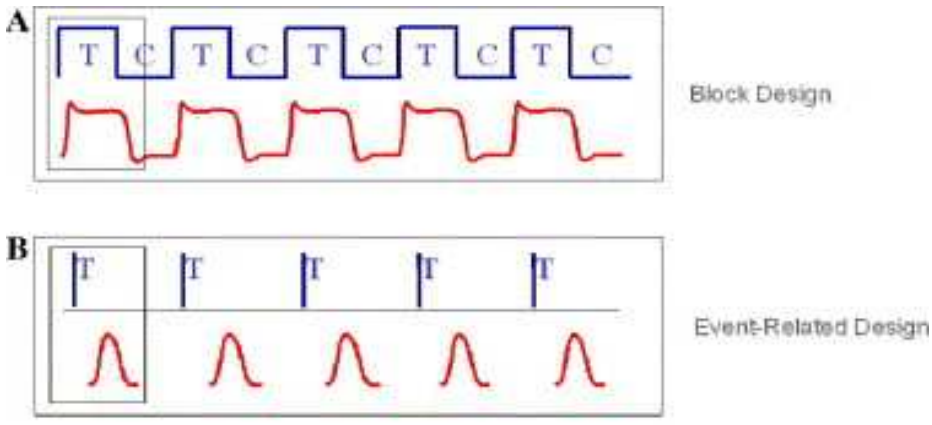


Schéma illustrant les deux principaux types de paradigme avec
en bleu le paradigme (T = task et C = control) et en rouge l'évolution du signal BOLD,
d'après Amaro and Barker 2006

II.3.3. Traitement du signal

La résolution temporelle des séquences utilisées permet d'acquérir un volume cérébral (comprenant *n* images, *n* étant le nombre de coupes) en quelques secondes. Une série fonctionnelle comprend ainsi plusieurs volumes multi-coupes, soit 4 dimensions ; 3 dimensions spatiales et la dimension temporelle. Dans chaque voxel, le signal BOLD, le signal basal et une composante stochastique – somme des sources de bruit - se superposent. Le signal BOLD d'intérêt est de faible amplitude par rapport au signal basal (de l'ordre du pourcent) et généralement de l'ordre de grandeur du bruit. Pour toutes ces raisons, la détection du signal BOLD repose sur une opération **statistique** (II.3.3.2.). Avant cette analyse statistique, les images doivent subir un prétraitement (II.3.3.1.), dont le but principal est d'éliminer certains artéfacts générés lors de l'acquisition des images, et dont la qualité influence les résultats statistiques (pour revue (Lindqvist 2008)). Plusieurs logiciels permettent de réaliser l'ensemble des opérations aboutissant à une **cartographie paramétrique statistique,** à savoir le prétraitement des données structurelles et fonctionnelles, puis l'analyse statistique des données fonctionnelles.
Les deux logiciels les plus utilisés sont SPM (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) et FSL (http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/).

II.3.3.1. Prétraitement

Les images structurelles et fonctionnelles acquises lors d'une expérience d'IRMf nécessitent un prétraitement réalisé en plusieurs étapes (Frackowiak, Friston et al. 1997) :
- **Correction du délai d'acquisition** (***slice timing***) : une série fonctionnelle comprend *x* volumes de *n* coupes. A de très rares exceptions qui utilisent un encodage spatial dit 3D (Poser, Koopmans et al. 2010), les coupes d'un même volume sont acquises à des instants différents. Un ré-échantillonnage temporel du signal est donc effectué afin d'obtenir un bloc d'images où toutes les coupes correspondent à un même instant. Ce ré-échantillonnage se fait conformément à l'ordre d'acquisition des coupes et en prenant une coupe de référence.
- **Correction de mouvements** (***motion correction***) : lors de l'acquisition, les mouvements de du sujet, même minimes, peuvent générer des fausses activations, notamment proches des interfaces du cerveau. La correction consiste à réaligner les différentes images sur un volume pris comme référence appelé cible. La première étape consiste à estimer les paramètres du mouvement, transformations géométriques permettant de passer de chaque image à la cible. Ces paramètres sont ensuite appliqués à chaque image pour obtenir une séquence recalée,

dans l'idéal corrigée de toute influence du mouvement. Cette correction étant le plus souvent imparfaite, les paramètres de mouvement peuvent être inclus dans le modèle linéaire généralisé en tant que régresseur de non-intérêt afin de réduire la proportion de faux-positifs dus aux mouvements.

- **Normalisation** des images, parfois précédée d'une co-registration : la normalisation est uniquement nécessaire pour pouvoir comparer les cartes d'activation de différents sujets. La normalisation consiste à appliquer aux données individuelles (structurelles ou fonctionnelles) des transformations géométriques pour les faire correspondre à un référentiel commun que l'on nomme ***template***. La normalisation fait donc appel a des atlas de référence, le plus utilisé étant le **MNI** (*Montreal Neurological Institute*) (revue de tous les atlas disponibles dans Evans, 2012). La co-registration correspond à lier deux séries d'images, par exemple les structurelles et les fonctionnelles, c'est-à-dire à modifier une série d'image pour l'inclure dans le référentiel de l'autre série.

- **lissage spatial** (***smoothing***): il consiste a appliquer un filtre spatial gaussien dont la hauteur à mi-hauteur (*full width at half maximum*, FWHM) est généralement choisi pour être double des dimensions du voxel. Le but de ce lissage est d'améliorer le rapport contraste-sur-bruit et d'augmenter la puissance statistique de l'analyse en introduisant une corrélation spatiale entre les voxels voisins. Il est reconnu que le niveau de lissage est le paramètre qui influe le plus sur la carte d'activation obtenue (Strother, La Conte et al. 2004).

II.3.3.2. Traitement statistique

Deux principales approches statistiques sont utilisées pour mettre en évidence les régions cérébrales impliquées lors de la réalisation du paradigme. La première approche est **basée sur un modèle** de la réponse hémodynamique attendue, appelé HRF canonique (II.3.3.2.1.), et utilise des méthodes statistiques univariées, principalement basées sur le modèle linéaire généralisé (**GLM**, *Generalized linear model*). Il s'agit de la méthode utilisée lors de notre travail de thèse. La seconde approche est **exploratoire** (II.3.3.2.2.), basée sur des méthodes statistiques multivariées, que nous ne ferons qu'évoquer. Les analyses statistiques peuvent se faire sur l'ensemble du volume (c'est-à-dire sur l'ensemble du cerveau, *whole-brain voxel-wise analysis*), ou sur des régions d'intérêt déterminées *a priori* (ROI, *region of interest*), dont nous allons présenter les avantages (II.3.3.2.3.).

II.3.3.2.1. Approche basée sur un modèle (approche univariée)

La cartographie statistique paramétrique a été historiquement la première utilisée pour le traitement des données d'IRMf (Frackowiak, Friston et al. 1997) et connait encore un large succès puisqu'elle est encore la première étape de la plupart des études. Un seul test statistique est utilisé par voxel, les résultats des tests de tous les voxels permettant d'établir une carte des « activations » cérébrales. Cette approche paramétrique est basée sur le modèle linéaire généralisé (GLM), qui fait plusieurs hypothèses sur le lien entre la stimulation (paradigme) et l'activité cérébrale induite (HRF) :

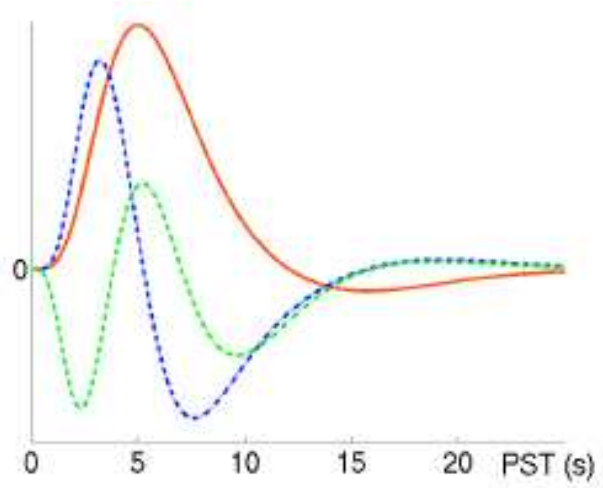
- **stationnarité** : reproductibilité de l'activation cérébrale lorsqu'un même stimulus est appliqué.
- **linéarité** : l'activité cérébrale consécutive à deux stimuli simultanés s'additionne.
- **invariabilité** de la réponse hémodynamique entre les régions cérébrales et entre les sujets.

L'approche de la GLM consiste à modéliser le décours temporel du signal de chaque voxel par une combinaison linéaire de fonctions explicatives. Il sera ensuite injecté dans le modèle des informations *a priori* concernant le signal IRM. Les fonctions explicatives sont de deux groupes, les fonctions liées à la stimulation et celles modélisant les effets indésirables (comme les paramètres de mouvement du sujet). Les fonctions liées à la stimulation correspondent à la convolution de la HRF canonique avec une fonction décrivant la durée de chaque condition. La **HRF canonique** est classiquement modélisée par la différence de deux fonctions Gamma.

La GLM a néanmoins ses limites puisque les hypothèses de travail (stationnarité, linéarité et invariabilité) ont été invalidées (Friston, Josephs et al. 1998; Wager, Vazquez et al. 2005). La principale limite concerne l'hypothèse d'invariabilité de la HRF entre les régions cérébrales et entre les sujets. En effet il est désormais bien établi qu'il existe une importante variabilité interindividuelle de la réponse hémodynamique BOLD (Aguirre, Zarahn et al. 1998; Handwerker, Ollinger et al. 2004; Steffener, Tabert et al. 2010). Au niveau d'un individu donné, Aguirre et *al.* ont également démontré l'existence d'une variabilité intra-individuelle sur des IRM réalisées à des moments différents. Cette variabilité intraindividuelle est néanmoins moindre que sa composante interindividuelle (Aguirre, Zarahn et al. 1998). Ce fait suggère que les variations interindividuelles s'expliquent en partie par des facteurs physiologiques propres à chaque sujet, comme des différences d'activité neuronale pour une même stimulation, des différences de couplage neurovasculaire ou des différences dans les paramètres basaux (II.3.1.2). En plus de ces variations interindividuelles, il a également été mis en évidence des variations régionales de réponse hémodynamique BOLD (Miezin,

Maccotta et al. 2000; Handwerker, Ollinger et al. 2004), ces études ne s'intéressant qu'aux différences entre régions corticales. Il existe également des différences de signal BOLD entre les régions corticales et sous-corticales que nous évoquerons II.4.

Tous ces éléments invalident le choix d'une HRF canonique valable pour tous les sujets et toutes les régions cérébrales. Or tout écart entre la réponse hémodynamique du sujet et la HRF utilisée dans le modèle diminue la sensibilité de détection des activations. Ceci conduit à augmenter la flexibilité du modèle dans le but d'augmenter le degré de liberté. Comme illustrée dans la figure ci-après, il peut ainsi être ajouté la dérivée temporelle qui modélise les différences de délais de réponse et la dérivée de dispersion modélisant les différences de forme (Friston, Fletcher et al. 1998). Cependant, le gain apporté dans la capacité de détection des activations est variable entre les sujets (Handwerker, Ollinger et al. 2004). Il a également été proposé l'utilisation de modèles de réponse hémodynamique individuels, mais ceci rallonge le temps d'examen et ne permet pas de corriger complètement le modèle (Steffener, Tabert et al. 2010), peut-être du fait de la variabilité intraindividuelle.



HRF canonique en rouge, avec la dérivée temporelle en bleu et la dérivée de dispersion en vert, tels qu'utilisés par SPM (www.fil.ion.ucl.ac.uk)

II.3.4.3.2. Approche exploratoire (approche multivariée)

Les approches exploratoires n'utilisent pas de modèle *a priori* et sont basées sur des statistiques multivariées, au sens où tous les voxels sont analysés simultanément. Ces approches ont permis le développement d'autres techniques d'IRMf, comme l'IRMf de repos (*resting-state fMRI*) et les techniques de connectivité fonctionnelle.

Les deux principales approches exploratoires sont l'analyse en composante principale (PCA, *principal components analysis*) et l'analyse en composante indépendante (ICA, *independent components analysis*) (Thirion and Faugeras 2003; Erhardt, Rachakonda et al. 2011).

Enfin, certains auteurs ont développé des **méthodes non-paramétriques** dont l'utilisation reste marginale (Thirion, Pinel et al. 2007) en raison notamment de l'absence de logiciels de large diffusion proposant une implémentation simple.

II.3.3.2.3. intérêt de l'analyse en régions d'intérêt (ROI)

La 1ère étape de toute étude IRMf passe encore souvent par l'établissement cartographie statistique paramétrique qui permet la mise en évidence des régions cérébrales « activées » à un certain seuil. Cette première analyse est souvent réalisée sur l'ensemble du cerveau (*whole-brain voxel-wise analysis*) et doit tenir compte du risque de faux positifs en lien avec la multiplication des tests. Cette prise en compte passe souvent par des méthodes de correction statistique comme la *familywise error rate* (FWER) ou la *false discovery rate* (FDR). Néanmoins, cette correction est d'autant plus efficace que le nombre de voxels est faible (Bennett, Wolford et al. 2009). Cette première analyse est donc actuellement souvent complétée par une analyse en régions d'intérêt (ROI) (Poldrack 2007). Cette analyse en ROI offre plusieurs avantages en complément de l'analyse sur l'ensemble du cerveau. Elle peut, comme nous l'avons, permettre d'améliorer la correction des faux positifs lors de la réalisation des tests statistiques par la diminution du nombre de voxels analysés. Elle peut également permettre de quantifier les variations du signal afin d'étudier le pattern d'activation en fonction des différentes conditions du paradigme ou corréler ces activations à d'autres variables d'intérêt. Enfin cette approche par ROI peut être intéressante pour limiter l'étude a certains voxels fonctionnellement pertinents, que l'on nomme *functional localizers* (Saxe, Brett et al. 2006). Le choix de ces *localizers* se fait en fonction des résultats de précédentes études ou sur la base de connaissances physiopathologiques.

La définition des ROI peut se faire sur la base des connaissances anatomiques (**ROI structurelle**), en se basant sur l'anatomie du sujet ou sur des atlas (revues des atlas, (Evans, Janke et al. 2012)) ou sur les données fonctionnelles (**ROI fonctionnelle**), en se basant le plus souvent sur les données de la carte d'activation individuelle du sujet (Poldrack 2007).

De nombreux outils existent pour l'analyse en ROI. Citons comme exemple *MarsBar* (http://marsbar.sourceforge.net/), qui est celui que nous avons utilisé dans le cadre de ce travail.

II.4. Application de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle à la maladie de Parkinson

Notre objectif final est d'utiliser l'IRMf BOLD pour l'étude des troubles neuropsychiatriques de la MP, et notamment d'explorer le rôle des GB, structures d'intérêt dans cette pathologie. Or l'étude des activations de ces structures est problématique en IRMf, surtout au niveau individuel, et d'autant plus que l'intensité du champ magnétique est faible. Dans un premier temps, nous proposons une revue des articles ayant abordé cette problématique chez des sujets sains (II.4.1.1.) et des patients atteints de MP (II.4.1.2.) pour illustrer ces difficultés, en prenant l'exemple des tâches motrices, puisque que c'est le choix que nous avons fait pour notre paradigme.

Nous avons vu que de nombreux facteurs peuvent modifier le signal BOLD indépendamment de la tâche réalisée. Nous évoquerons ceux qui rendent difficiles l'étude fonctionnelle des GB liés à leur anatomie (II.4.2.) et ceux liés à la MP (II.4.3.).

II.4.1. Difficultés d'activation des GB (exemple des tâches motrices)

Comme nous l'avons vu, le cortex cérébral et les GB sont organisés en différentes boucles cortico-sous-corticales, assurant un traitement à la fois ségrégué et intégré des informations motrices, limbiques et cognitives (I.3.1.2.). Ces boucles impliquent l'ensemble des structures des ganglions de la base, comme le striatum (putamen et noyau caudé), le pallidum, le noyau sous-thalamique ainsi que le thalamus, relais entre les voies de sorties des GB et le cortex. Les études électrophysiologiques ont montré qu'il existe des similarités fonctionnelles entre les GB et les aires corticales associés. Des patterns d'activation similaires sont donc attendus (Romo, Scarnati et al. 1992).

De nombreuses études en IRMf se sont attachées à étudier les activations cérébrales en lien avec des tâches motrices plus ou moins complexes, que ce soit chez des volontaires sains ou chez des patients atteins de MP. Alors qu'il n'existe aucune difficulté pour mettre en évidence des activations des régions corticales, la mise en évidence d'activations au niveau des GB est inconstante, et d'autant plus problématique que l'intensité du champ magnétique est faible (à 1,5T par exemple). Nous nous proposons de faire la revue d'articles ayant étudié des tâches motrices en IRMf.

II.4.1.1. Sujets sains

Au niveau cortical, les tâches motrices simples (mouvement d'ouverture-fermeture, *finger tapping*) induisent une activation bilatérale du cortex sensori-moteur (cortex moteur et sensitif primaire) et de l'aire motrice supplémentaire (SMA) (Scholz, Flaherty et al. 2000; Lehericy, Bardinet et al. 2006). Cette organisation fonctionnelle est affectée par la complexité de la tâche motrice. Ainsi, pendant une tâche simple, l'asymétrie hémisphérique augmente avec une activation unilatérale de l'hémisphère controlatérale à la tâche motrice. Dans les tâches plus complexes, l'asymétrie hémisphérique diminue avec recrutement de l'hémisphère ipsilatéral (Rao, Binder et al. 1993). Il a par ailleurs été démontré que l'activation du cortex sensorimoteur (SMC) est corrélée aux paramètres du mouvement comme la fréquence (Rao, Bandettini et al. 1996; Wexler, Fulbright et al. 1997) et le nombre de doigts utilisés pour réaliser le mouvement (Hlustik, Solodkin et al. 2001). Par contre, l'activation du SMC n'augmente pas avec la complexité de la tâche motrice (Catalan, Honda et al. 1998). Les mouvements séquentiels recrutent également les aires prémotrices (Rao, Binder et al. 1993; Catalan, Honda et al. 1998; Harrington, Rao et al. 2000), dont l'activation est également corrélée à la fréquence (Jenkins, Passingham et al. 1997). Enfin, le cortex préfrontal est recruté dans des taches d'apprentissage ou utilisant la mémoire de travail (Wu, Kansaku et al. 2004), l'activation n'étant pas modulée par les paramètres du mouvement (Jenkins, Passingham et al. 1997).

La mise en évidence d'activations est plus inconstante au niveau des GB, structures d'ailleurs souvent non évoquées dans beaucoup d'articles. Scholz et *al.* (Scholz, Flaherty et al. 2000) se sont intéressés à ces difficultés d'activation des GB. A 1,5T, ils ont retrouvé, lors de diverses tâches motrices, une activation bilatérale de l'aire motrice primaire (M1) et de l'aire motrice supplémentaire (SMA), du thalamus, du noyau lenticulaire (putamen et pallidum) et du noyau caudé. Les activations des GB, retrouvées pour des seuils statistiques permissifs augmentant la quantité de faux positifs ($p<0.01$, non corrigé) étaient inconstantes, avec une amplitude du signal BOLD 3 fois moindre que dans le cortex.

A 3T, les activations au niveau des GB sont plus robustes (Lehericy, Benali et al. 2005; Lehericy, Bardinet et al. 2006; Le Bihan 2012), les auteurs utilisant souvent des masques pour restreindre l'analyse statistique aux régions cérébrales d'intérêt. Il a ainsi été retrouvé lors d'une tâche simple une activation du SMC, du thalamus, du putamen et du GP. Il a par ailleurs été montré que les régions cérébrales activées varient en fonction de la fréquence du mouvement et de complexité de la tâche. La réalisation de tâches motrices plus complexes

n'implique pas systématiquement de détecter des activations dans les GB, avec des résultats parfois incohérents (Lehericy, van de Moortele et al. 1998; Harrington, Rao et al. 2000). Notons que ces études s'intéressent à des activations issues des analyses de groupe, avec utilisation de ROIs pour restreindre les zones d'analyse.

L'analyse de la fréquence de détection des activations à un niveau individuel montre des difficultés dans les GB, que se soit à 1.5 ou 3T, avec seulement 30% sujets présentant des activations au niveau du thalamus ou du putamen, et ce malgré la mise en évidence d'activations sur l'analyse de groupe (Yoo, Wei et al. 2005; Zandbelt, Gladwin et al. 2008). Notons que cette sensibilité de détection à un niveau individuel dépend de la complexité de la tâche demandée. Plus la tâche motrice est complexe, plus grand sera le nombre de sujets présentant une activation, au détriment d'une plus grande variabilité intra-individuelle lors de la répétition de la tâche (Lee, Hsu et al. 2010).

II.4.1.2. Sujets atteints de MP

En accord avec les modèles classiques de dysfonctionnement des GB dans le cadre de la MP (I.3.3), la déplétion dopaminergique aboutit à une diminution de l'activité thalamo-corticale par augmentation de l'activité inhibitrice du GPi, ce que devrait entrainer une hypoactivité des régions corticales en lien avec les différents circuits, moteur, cognitif et limbique. Les études en imagerie fonctionnelle (PET ou IRMf) se sont attachées à étudier le dysfonctionnement de ces boucles cortico-sous-corticales, mais se sont heurtés aux difficultés de mettre en évidence des modifications d'activité au niveau des GB. Ainsi, les données concernent essentiellement les modifications d'activité au niveau cortical.

L'hypothèse de déafférentation corticale est en accord avec certaines études menées en PET O_2^{15}, qui ont montré une diminution du débit sanguin cérébral régional (rCBF = *regional cerebral blood flow*) dans la SMA (Playford, Jenkins et al. 1992; Rascol, Sabatini et al. 1992), le cortex préfrontal et le cortex cingulaire (Playford, Jenkins et al. 1992; Lee, Hsu et al. 2010) et l'aire motrice primaire (Rascol, Sabatini et al. 1992), ainsi que dans le putamen (Playford, Jenkins et al. 1992). En accord avec ces données, une étude IRMf de Buhmann et al. (Buhmann, Glauche et al. 2003) réalisée chez des patients Parkinsoniens *de novo*, retrouve une diminution du signal BOLD dans l'aire motrice primaire et la SMA des patients parkinsoniens, hypoactivation normalisée par le traitement dopaminergique. Cependant d'autres études d'IRMf ne corroborent pas totalement cette hypothèse. Ainsi, Sabatini et *al.* (Sabatini, Boulanouar et al. 2000) retrouvent, chez des patient parkinsoniens et lors d'une tâche motrice complexe, une diminution du signal dans la partie rostrale de la SMA et dans le

cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL), ainsi qu'une augmentation d'activité dans le cortex prémoteur dorsal, la partie caudale de la SMA, l'aire motrice primaire, les cortex pariétal et cingulaire. Haslinger et *al.* (Haslinger, Erhard et al. 2001) retrouvent également une hypoactivation de la partie rostrale de la SMA et une hyperactivation du cortex moteur primaire et du cortex prémoteur, avec une augmentation de l'activité de la SMA après traitement dopaminergique. Cette hyperactivité au niveau du cortex moteur primaire est considérée par certains comme un mécanisme de compensation, visant à recruter des réseaux neuronaux n'impliquant pas les GB (Sabatini, Boulanouar et al. 2000; Ceballos-Baumann 2003; Moraschi, Giulietti et al. 2012), interprétation qui reste discutée (Yu, Sternad et al. 2007). Enfin, d'autres études (Rowe, Stephan et al. 2002; Dirnberger, Frith et al. 2005) montrent que l'hypoactivation de la SMA et des régions préfrontales est reliée au déficit attentionnel et non directement à la bradykinésie.

En somme, le pattern d'activation cortical (diminution de l'activité de la SMA et du cortex préfrontal et augmentation de l'activité du cortex moteur primaire) induit par une activité motrice est différent entre patients parkinsoniens et contrôles. Il reflète probablement plusieurs mécanismes, comme le dysfonctionnement de la boucle motrice en lien avec le déficit dopaminergique ou des mécanismes de compensation utilisant des réseaux neuronaux relativement intacts et n'impliquant pas les GB. Les anomalies spécifiques retrouvées dans les différentes études dépendent du paradigme utilisé concernant la tâche motrice et les besoins attentionnels.

Concernant les GB, Playford et *al.* (Playford, Jenkins et al. 1992) ont retrouvé une diminution du rCBF dans le putamen en PET O_2^{15}, mais les premières études en IRMf n'ont ensuite étudié que les activations corticales (Sabatini, Boulanouar et al. 2000; Haslinger, Erhard et al. 2001; Buhmann, Glauche et al. 2003; Moraschi, Giulietti et al. 2012). Holden et *al* (Holden, Wilman et al. 2006), qui se sont penchés sur les activations des GB lors d'une tâche motrice, ont eu des difficultés pour retrouver des clusters d'activation au niveau de ces structures. Le développement d'imageurs à haut champ (3 T) a permis de mieux explorer le rôle de ces structures. Ainsi il a été retrouvé chez le patient Parkinsonien, comparativement à des témoins, une diminution du signal BOLD, le plus souvent bilatéralement, au niveau du putamen, du noyau caudé (Yu, Sternad et al. 2007; Prodoehl, Spraker et al. 2010; Spraker, Prodoehl et al. 2010), mais également du thalamus, du GPe, du GPi, du STN et de la SN (Prodoehl, Spraker et al. 2010; Spraker, Prodoehl et al. 2010). Notons qu'il s'agit là encore de résultats issus d'analyses de groupe, avec utilisation de ROIs pour restreindre les zones d'analyse.

En somme, les études menées en IRMf, que ce soit chez des sujets sains ou des patients atteints de MP, se sont initialement focalisées sur les activations corticales, probablement faute de mettre en évidence des activations au niveau sous-cortical. L'augmentation en champ (3T), et l'utilisation d'analyses restreintes, permettant l'utilisation de seuils statistiques plus permissifs corrigés des faux positifs (Bennett, Wolford et al. 2009), permettent actuellement d'obtenir des activations des GB lors des analyses de groupe. Néanmoins, au niveau individuel, la mise en évidence d'activations sous-corticales est loin d'être systématique, probablement à cause de l'atténuation du signal BOLD, atténuation qui va d'un facteur 3 à 7 suivant les études (Scholz, Flaherty et al. 2000; Ances, Leontiev et al. 2008). Nous allons voir maintenant qu'elles peuvent être les causes de cette atténuation du signal BOLD.

II.4.2. Particularités anatomiques des ganglions de la base

Comme nous l'avons vu (I.3.1.1.), les GB sont des structures cérébrales profondes. Une atténuation du signal peut être due à la distance entre les conducteurs des antennes et les structures cibles. Néanmoins, les progrès techniques permettent de partiellement contourner ces problèmes par l'utilisation d'antennes à multiples canaux qui offrent une réponse plus homogène et un rapport signal-sur-bruit amélioré (Triantafyllou, Polimeni et al. 2011).

Par ailleurs, nous avons vu que la sensibilité de détection du signal BOLD est maximale en optimisant le TE de la séquence d'acquisition au T_2* de la structure d'intérêt (II.3.1.2.1.). Or il existe une hétérogénéité du T_2* entre le cortex et les GB, et entre des différentes structures des GB. Cette hétérogénéité est en grande partie due à des différences de teneur en fer au niveau tissulaire (Hallgren and Sourander 1958; Gelman, Gorell et al. 1999; Xu, Wang et al. 2008). Ainsi le T_2* est plus bas dans les GB, riches en fer, par rapport au cortex, et au sein des GB, le pallidum à un T_2* plus bas que le putamen par exemple.

Par ailleurs la présence d'artéfacts de susceptibilité à l'interface entre les GB et la substance blanche environnante, peut également modifier la sensibilité BOLD aux interfaces des structures, et donc réduire le volume des activations détectées (Deichmann, Josephs et al. 2002). La présence de ce type d'artéfacts est bien connu au niveau des régions temporales inférieures ou orbito-frontales, mais peut se voir dans les GB, quoique de manière moindre (Ojemann, Akbudak et al. 1997).

Au niveau physiologique (II.3.1.2.2.), plusieurs facteurs peuvent expliquer un signal BOLD plus faible dans les GB, à savoir des différences dans le couplage neurovasculaire ou dans l'état basal.

Concernant le couplage neurovasculaire, il a été démontré que CBF et $CMRO_2$ augmentent moins dans les GB que dans le cortex lors de la réalisation d'une tâche, mais surtout qu'il existe des différences de couplage entre ces deux paramètres (Ances, Leontiev et al. 2008). Ces différences de couplage pourraient être liées à des différences de réactivité du système cérébrovasculaire entre les deux régions, vasoréactivité qui serait moindre au niveau des GB. Des études sur la vasoréactivité ont d'ailleurs montré des différences régionales avec une réponse dans les GB (putamen en l'occurrence) moindre en amplitude, mais également plus rapide (Bright, Bulte et al. 2009).

Des différences d'état physiologique basal au niveau des GB pourraient également participer, même si ce paramètre ne semble pas prédominant (Ances, Leontiev et al. 2008). Néanmoins, l'existence de différences morphologiques entre la microvascularisation corticale et celle des GB (Nonaka, Akima et al. 1998), avec une densité vasculaire probablement moindre au niveau du putamen (Purves 1972), pourrait entrainer des différences du CBV basal.

Enfin, le couplage entre la susceptibilité magnétique et le ΔR_2* dépendant également des caractéristiques anatomiques du système microvasculaire (II.2.3.2.).

II.4.3. Problématiques liées à la MP

Nous avons vu que tout facteur physiologique pharmacologique ou pathologique altérant la cascade d'événements qui va de l'activité neuronale au signal BOLD est susceptible d'apparaitre comme un facteur confondant (II.2.2.), et diminuer ainsi la sensibilité de détection. Ainsi, comparer les activations cérébrales de deux groupes (sain versus pathologique, traité versus non traité) suppose de prendre en compte la comparabilité du couplage neurovasculaire et de la réactivité du système cérébrovasculaire en fonction des groupes (D'Esposito, Deouell et al. 2003; Iannetti and Wise 2007).

Concernant la MP, nous n'avons trouvé aucune étude qui s'est intéressée spécifiquement à d'éventuelles altérations du signal BOLD indépendantes de l'activité neuronale. Une seule étude dans la MP suggère l'absence d'anomalie du couplage neurovasculaire (Rosengarten, Dannhardt et al. 2010). Cette étude, qui a utilisé le doppler associé à l'électrophysiologie, demande à être confirmée. Une étude très récente a montré que la levodopa n'entraine pas de modification de la vasoréactivité cérébrale (Krainik, Maillet et al. 2013), donnée intéressante en vue des études en pharmaco-IRMf, mais il n'y a pas de données comparatives avec les sujets sains. Des études sont donc nécessaires pour explorer les différentes composantes du couplage neurovasculaire dans la MP.

Enfin, la MP s'accompagne d'une augmentation de la teneur en fer au niveau de la SN (Dexter, Carayon et al. 1991), responsable d'une modification des paramètres de relaxation en IRM, dont le T_2* (Martin, Wieler et al. 2008; Baudrexel, Nurnberger et al. 2010; Peran, Cherubini et al. 2010). Des modifications de la concentration de fer dans le putamen sont également discutées, sans faire l'unanimité (Ryvlin, Broussolle et al. 1995; Graham, Paley et al. 2000; Wallis, Paley et al. 2008). L'étude de la teneur en fer par relaxométrie IRM chez des patients parkinsoniens et des témoins a fait l'objet de notre première étude.

Enfin, un dernier facteur à prendre en considération concerne les modifications de l'effet BOLD liées au vieillissement (D'Esposito, Deouell et al. 2003), que nous ne détaillerons pas, mais qui peuvent également rendre compte d'une partie des difficultés dans la MP.

En résumé, des différences de signal BOLD lors de la réalisation d'une tâche entre deux individus sont d'abord liées à des différences de réalisation de la tâche en termes d'activité neuronale. Il s'agit le plus souvent de ce que l'on cherche à mesurer. Néanmoins, cette différence de signal BOLD entre deux individus peut être en partie liée à des différences dans la cascade d'évènements allant de l'activité neuronale au signal BOLD. Toute altération dans cette cascade d'événements, par exemple pour des raisons pathologiques, sera à prendre en compte comme éventuel facteur confondant. Cependant, ces modifications du signal BOLD non liées à la tâche peuvent être pertinentes pour la mesure ou l'évaluation d'un état pathologique.

Objectifs

L'objectif de ce travail est d'améliorer la détection d'activations dans les régions sous-corticales en IRMf par contraste BOLD, dans le but d'utiliser cette technique pour l'exploration de pathologies neurodégénératives impliquant les ganglions de la base, comme la maladie de Parkinson. Or nous avons vu que le signal BOLD est atténué dans ces structures rendant difficile la mise en évidence d'activations à ce niveau, surtout lors des analyses individuelles. Pourtant l'échelle individuelle est indispensable afin d'appliquer les investigations fonctionnelles à des fins diagnostiques ou de suivi thérapeutique. Nous avons donc souhaité explorer les activations sous-corticales afin de proposer une stratégie pour contourner ces difficultés. Pour cela nous nous sommes intéressés à un paramètre d'acquisition primordial dans la sensibilité de détection des activations, le temps d'écho (TE). En effet cette sensibilité de détection est théoriquement maximale lorsque le TE de la séquence d'acquisition égale le T_2* de la structure d'intérêt (Menon, Ogawa et al. 1993). Or, les différences de charge tissulaire en fer entre les différentes structures corticales et sous-corticales sont responsables d'une hétérogénéité du T_2* entre ces structures, hétérogénéité qui rend difficile le choix du TE. Par ailleurs, la maladie de Parkinson s'accompagne d'une accumulation de fer dans certaines structures des ganglions de la base, bien démontrée dans la substance noire, discutée dans le putamen. Notre premier travail a donc consisté à utiliser une séquence de relaxométrie IRM pour mesurer le T_2* dans le cortex et différentes structures sous-corticales. Nous avons utilisé ce paramètre, marqueur de la charge tissulaire en fer, pour réaliser un suivi longitudinal de patients atteints de MP et de sujets sains (article n°1). L'objectif est de bien préciser le spectre des valeurs de T_2* dans les différentes structures d'intérêt et au cours de l'évolution de la maladie. Dans notre second travail, nous avons souhaité étudier les activations des ganglions de la base en IRMf BOLD lors de la réalisation d'une tâche motrice simple chez le volontaire sain. Nous avons conçu l'expérience afin d'explorer l'effet du TE sur les activations mesurées, en s'appuyant sur les données de notre premier travail. Le but est aussi d'explorer les différentes caractéristiques des activations sous-corticales, notamment pour proposer une stratégie permettant une exploration fonctionnelle de ces structures à l'échelle individuelle (article n°2).

Article n°1

Ce travail s'inscrit dans notre objectif de mesurer le T_2* dans le cortex et les régions sous-corticales afin d'adapter le TE des séquences d'acquisition d'IRMf à la valeur du T_2* des ganglions de la base. Pour cela, nous avons utilisé une technique de relaxométrie par IRM. Or ces techniques de relaxométrie ont été utilisées depuis plusieurs années pour estimer la teneur cérébrale en fer. Il a ainsi été montré une accumulation de fer dans le SN des patients parkinsoniens, confirmant les données neuro-pathologiques. Il est également discuté des modifications de la teneur en fer au niveau du putamen, mais ce fait reste controversé. Malgré l'existence de beaucoup de travaux explorant la teneur en fer chez des patients atteints de maladie de Parkinson, personne n'a réalisé de suivi longitudinal. Dans notre travail nous avons donc choisi de suivre une cohorte de patients parkinsoniens, appariés à un groupe de sujets sains, avec réalisation des sessions de relaxométrie à 3 ans d'intervalle. La valeur du R_2* a été mesuré dans différentes régions d'intérêt (ROI). Ceci nous a permis d'estimer le taux d'accumulation du fer (ΔR_2*). Chez les patients, nous avons trouvé une augmentation du R_2* de plus de 10% dans la substance noire et le putamen, sans évolution chez les témoins. Le ΔR_2* est par ailleurs corrélé à l'aggravation clinique de la maladie, ce qui fait de ce facteur un biomarqueur potentiel de la progression de la MP. Ceci est d'autant plus intéressant que se développent des molécules pouvant agir sur l'histoire naturelle de la maladie. Ainsi, l'IRM avec mesure du R_2*, technique simple et permettant de réaliser un suivi longitudinal, pourrait être utilisée pour les études testant l'effet de médicaments potentiellement neuroprotecteurs. Ce travail a donné lieu a une publication (PLoS One. 2013;8(3):e57904).

Is R_2* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease? A longitudinal follow-up

Miguel ULLA MD[1,2], Jean Marie BONNY PhD[3], Lemlih OUCHCHANE MD, PhD[4,5], Isabelle RIEU PhD[1,2], Beatrice CLAISE MD[2,6], Franck DURIF MD, PhD[1,2]

PLoS One. 2013;8(3):e57904

1 : CHU Clermont-Ferrand, Service de Neurologie A, Clermont-Ferrand, France
2 : Univ Clermont 1, EA3845, Clermont-Ferrand, France
3 : INRA, UR370 Qualité des Produits Animaux, F-63122 Saint Genès Champanelle, France
4 : CHU Clermont-Ferrand, Pôle Santé Publique Médecine Légale Qualité Vigilances, Unité de Biostatistique Informatique Médicale et Technologies de Communication, F-63003 Clermont-Ferrand, France
5 : Univ Clermont1, Laboratoire de Biostatistique Informatique Médicale et Technologies de Communication, F-63001 Clermont-Ferrand, France
6 : CHU Clermont-Ferrand, Service de Radiologie B, Clermont-Ferrand, France

ABSTRACT

Purpose

To study changes of iron content in basal ganglia in Parkinson's disease (PD) through a three-year longitudinal follow-up of the effective transverse relaxation rate R_2*, a validated MRI marker of brain iron content which can be rapidly measured under clinical conditions.

Methods

Twenty-seven PD patients and 26 controls were investigated by a first MRI (t_0). Longitudinal analysis was conducted among the 18 controls and 14 PD patients who underwent a second MRI (t_1) 3 years after. The imaging protocol consisted in 6 gradient echo images obtained at different echo-times for mapping R_2*. Quantitative exploration of basal ganglia was performed by measuring the variation of R_2* [R_2*(t_1) – R_2*(t_0)] in several regions of interest.

Results

During the three-year evolution of PD, R_2* increased in Substantia nigra (SN) (by 10.2% in pars compacta, p =0.001, and 8.1% in pars reticulata, p = 0.013) and in the caudal putamen (11.4%, p = 0.011), without significant change in controls. Furthermore, we showed a positive correlation between the variation of R_2* and the worsening of motor symptoms of PD (p = 0.028).

Conclusion

Significant variation of R_2* was longitudinally observed in the SN and caudal putamen of patients with PD evolving over a three-year period, emphasizing its interest as a biomarker of disease progression. Our results suggest that R_2* MRI follow-up could be an interesting tool for individual assessment of neurodegeneration due to PD, and also be useful for testing the efficiency of disease-modifying treatments.

Introduction

Increased iron concentration was found in specific brain structures of patients suffering from Parkinson's disease (PD). Indeed, *post mortem* histological analysis [1], *in vivo* magnetic resonance imaging (MRI) [2-7] and transcranial sonography [8] studies are in agreement, highlighting iron deposition in the substantia nigra (SN) of PD patients, although results are controversial for other basal ganglia (BG) structures such as the putamen [9-11]. Whereas no association was shown between iron deposition and disease duration, clinical scores correlated with SN iron load in PD patients [4,5,12], suggesting that the amount of SN iron could be a biomarker of disease severity.

It is noteworthy that since there is no longitudinal data available in PD, all these results come from cross-sectional studies that do not directly assess changes in the amounts of iron in the brains of subjects over time. Thus, to further investigate the link between brain iron changes and PD progression, a longitudinal approach involving both PD patients and normal subjects appears to be the most appropriate study design for distinguishing between the concomitant effects of normal aging and disease evolution over time. Indeed, the amount of iron increases particularly in the caudate nucleus, putamen [13-16] and cerebral cortex [17] during normal aging.

Magnetic resonance imaging (MRI) is a non invasive imaging modality which makes it interesting for conducting longitudinal follow-ups. Moreover, it is a powerful tool for detecting iron deposits in the brain. Iron deposition induces local, fluctuating and non-fluctuating, magnetic field inhomogeneities which lead to faster signal decay and thus to an increase of the relating relaxation rates [18]. First, the relaxation rate R_2 ($R_2 = 1/ T_2$) is influenced by the effects of fluctuating microscopic magnetic field due to iron. The measurement of R_2 is based on spin-echoes which discard the non-fluctuating magnetic field inhomogeneities whereas the fluctuating ones are preserved. It explains why iron effects are detectable through R_2 variations. Secondly, the relaxation rate R_2' conveys the other non-fluctuating magnetic field effects due to iron. The latter are also measurable through R_2' variations using gradient-echoes [19]. It has been shown that R_2 and R_2' exhibit a strong correlation with iron concentration, with similar sensitivities [20]. Since reversible and irreversible iron effects cumulate through R_2*, which sums these two relaxation rates, this parameter is characterized by a higher sensitivity to iron content. This is why we propose to assess R_2* as an imaging biomarker of PD evolution.

To achieve this, a 3-year follow-up longitudinal study was conducted on cohorts of PD patients and controls for dissociating the effects of disease progression and normal aging in regional variations of R_2* in basal ganglia (BG).

Methods

Subjects

Twenty-seven PD patients were included in the study. They were recruited consecutively, among patients who presented themselves for consultation in the Movement Disorder unit of Clermont-Ferrand, France. All the patients were suffering from idiopathic Parkinson's disease according to the criteria of the "Parkinson's Disease Society Brain Bank"[21]. In addition, twenty-six control subjects were included, recruited among relatives of patients, who were all free of any history of neurological or psychiatric diseases.

All the subjects were interviewed regarding their previous medical history and a Mini Mental Status examination was performed to exclude demented subjects (MMS < 26/30). In the PD group, disease duration, levodopa equivalent dose (LED) [22], Hoehn and Yahr (HY) stages and the motor part of Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III) [23], were noted, the latter two being assessed in the "on" state. The lateralized UPDRS motor score on each side was also calculated (sum of items 20 to 26).

All the subjects were investigated by an initial MRI session (called t0). Three years later the subjects were contacted by mail or phone to participate in a second MRI session, to enable us to conduct a longitudinal analysis. After acceptance, 18 controls and 14 PD patients underwent this second MRI session (called t1). Thus 13 PD patients (1 death due to heart attack, 3 benefiting from deep-brain stimulation, 1 refusal and 8 moves) and 8 controls (unavailability) did not have the second MRI.

All subjects gave written consent and the study was approved by the local research ethics committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Est, file AU 867).

MRI investigations

Images were obtained using a 1.5 T MRI system (Sonata, Siemens, Germany). The subjects were immobilized in the head coil for both emission and reception, by foam pads to reduce involuntary head movements. Disposable ear protectors were also used to reduce acoustic noise.

A T_1-weighted sagittal scout image was first acquired to locate the anterior and posterior commissure (AC and PC). Then, an anatomical protocol was used to highlight BG structures in 14 slices acquired parallel to the AC-PC line.

Finally, we used a 2D steady-state free precession gradient echo sequence for mapping the apparent proton transverse relaxation rate ($R_2^* = 1/T_2^*$). For each of the 14 slices of the anatomical dataset, images were obtained at 6 different echo times (TE) ranging from 7.61 ms to 50 ms (7.61, 10, 20, 30, 40, 50 ms). The other image parameters were: TR = 1050 ms, FOV = 280 x 280 mm^2, matrix = 128 x 128, slice thickness = 2.5 mm (volume of the resulting voxel 2.2 × 2.2 × 2.5 mm^3). The duration of the whole MRI session was 40 minutes.

Image analysis

Regions of interest (ROI) in which R_2^* was measured were defined manually on the anatomical images using ImageJ, a public domain software application (http://rsb.info.nih.gov/ij/). This approach was preferred to automatic segmentation because it is the only method able to subdivide SN into two parts (pars reticulata and pars compacta) [24]. The investigator responsible for ROI definition (M.U.) was unaware of subject group identification. The accurate position of each ROI was systematically controlled in the images obtained at the different TE and for the two MRI of the same subject based on relative distance of the ROI to the boundaries of the anatomical structure.The shape and size of the ROI were identical for a given structure in all subjects. Three BG structures were selected (Figure 1): the SN divided into two parts: pars reticulata and pars compacta (SNr and SNc respectively); according to recent data [5]; the putamen, also divided into two parts: rostral and caudal (rPut and cPut respectively); and the globus pallidus (GP). Grey matter (GM) and white matter (WM), both in the frontal lobe, were also studied. All ROI were placed bilaterally.

R_2^* values from the different brain structures were obtained by fitting the ROI-averaged magnitude of the six echoes with a single exponential decay using a nonlinear least-squares numerical procedure.

Statistical analysis

PD patients were compared to controls regarding gender (using Fisher's exact test) and continuous characteristics such as age and period between t_0 and t_1 examinations (using the Wilcoxon test).

R_2* values measured in the left and right hemispheres (in controls) as well as in the more and less affected side (in PD patients) in each brain structure were not significantly different (paired signed rank tests). Therefore these two measurements were averaged to obtain a single representative value in each structure. Quantitative variables were transformed into ordinal classes (age in quartiles, disease duration, HY stage and UPDRS in terciles) for inclusion as factors in ANOVAs. The effect of different variables on R_2* at t_0 was tested separately for each ROI and each group by analysis of variance (ANOVA); i.e. gender and age for all groups of subjects, and disease duration, HY stage and UPDRS for the PD group only. In the case of significant effect, a post-hoc multiple comparisons procedure was performed (Tukey test).

Subjects who benefited from two MRI sessions (n=32) were used to assess the possible difference between R_2* values by performing a signed rank test after computation of ΔR_2* defined as the difference $R_2^*(t_1) - R_2^*(t_0)$.

Furthermore, disease effect was tested for both R_2* at t_0 and ΔR_2* through ANOVA involving PD patients (PD) and controls.

Finally, correlations between ΔR_2* and variations of HY stages, ΔHY ($HY^*(t_1) - HY^*(t_0)$), variations of LED, ΔLED (LED (t_1) – LED (t_0)) and percentage changes of UPDRS III worsening (ΔUPDRS, %) were tested using a Spearman correlation.

All these statistical tests were performed on SAS (SAS v9.1, SAS institute inc., Cary, NC, USA) with a 0.05 type I error.

Results

Subjects

Table 1 summarizes the demographic and clinical characteristics of subjects.

When comparing the characteristics of control and PD groups, no significant difference was found in age ($p = 0.314$), gender ($p = 0.264$) and in the period between the two MRI sessions ($p = 0.819$).

The LED was 614 ± 317 mg at t_0 and 907 ± 443 mg at t_1, with a significant increase between t_0 and t_1 ($p = 0.019$). The HY scale and the UPDRS III in PD patients followed-up longitudinally were significantly higher at t_1 compared to t_0, reflecting disease evolution (HY, $p = 0.007$; UPDRS, $p < 0.0001$).

The comparisons between subjects investigated only at t_0 and subjects investigated twice did not reveal any significant difference regarding age ($p = 0.667$ for controls and $p = 1$ for PD patients) and gender ($p = 0.118$ for controls and $p = 1$ for PD patients) in all subjects, either regarding disease duration ($p = 0.099$), HY stage ($p = 0.506$) and UPDRS III ($p = 0.101$) in PD patients.

It should be noted that anatomical MRI sequences in all our subjects did not display any anomalies, in particular vascular lesions.

Cross-sectional analysis of R_2*

Measurements performed at t_0 on controls showed that R_2* was higher in older subjects (Table 2). The effect of age turned out to be significant in the cPut ($f = 5.39$, $p = 0.007$) and the GM ($f = 4.39$, $p = 0.016$). Post-hoc analysis showed that the difference was significant between first three quartiles and last quartile, in both cPut and GM. Moreover, no effect of gender on R_2* was found.

In PD patients, a significant effect of age in the rPut ($f = 4.4$, $p = 0.019$) was observed. Post-hoc comparisons revealed higher R_2* values in the fourth quartile of age compared to the others. We also showed a trend of lower R_2* in WM ($f = 3.08$, $p = 0.057$). Gender, disease duration, HY stage and UPDRS III did not have significant effects on R_2* at t_0 (Table 2).

Finally, the intergroup comparison at t_0 with ANOVA showed a significant effect of PD on R_2* in SNr ($f = 6.55$, $p = 0.013$) and SNc ($f = 15.49$, $p < 0.001$), R_2* being higher in the PD group. Also, R_2* tended to be lower in the WM of PD patients ($f = 3.08$, $p = 0.085$) (Figure 2).

Longitudinal analysis of R_2*

For controls, no significant evolution over 3 years was found. ΔR_2* tended to be significant in WM with R_2* decreasing by 0.82 ± 0.44 s^{-1} ($p = 0.099$).

For PD patients, R_2* increased by 2.32 ± 0.63 s^{-1} (10.2%) in SNc ($p = 0.001$), 2.19 ± 0.95 s^{-1} (8.1%) in SNr ($p = 0.042$) and 2.56 ± 0.8 s^{-1} (11.4%) in the cPut ($p = 0.011$), while it decreased by 1.21 ± 0.44 s^{-1} (7.5%) in WM ($p = 0.042$).

Concerning the comparison between controls and PD patients, ΔR_2* in PD changed significantly from that of controls in SNc ($f = 12.1$, $p = 0.002$), SNr ($f = 5.05$, $p = 0.033$) and in the cPut ($f = 5.91$, $p = 0.022$). It should be noted that there was no difference of ΔR_2*

between PD and controls in WM. The results of the longitudinal studies are grouped in Figure 3.

Finally, we found a positive correlation between ΔR_2* and ΔUPDRS in SNc (R = 0.586, p = 0.028) and SNr (R = 0.608, p = 0.021) (Figure 4), but no correlation between ΔR_2* and ΔHY nor between ΔR_2* and ΔLED.

Discussion

Using an adapted longitudinal analysis, we show for the first time: i- how quickly R_2* increases due to the disease, since over 3 years it evolved by 10.2% in SNc, 8.1% in SNr and 11.2% in the cPut; ii- a positive correlation between ΔR_2* and disease worsening assessed with motor part of UPDRS. We also confirm that R_2* increased in the SN of PD patients compared to controls. Our results therefore suggest that R_2*, previously considered as being a disease marker, is also sensitive to its evolution.

Cross-sectional analysis at t_0

We confirm that R_2* is significantly higher in the SN of PD patients and that no changes had occurred in the others parts of BG, in agreement with previous R_2*-based cross-sectional studies [3, 7, 9]. Despite obvious anatomical differences between the two parts of the SN, few works have dealt with them separately. Only Martin *et al.* [5] analyzed these two structures, reporting an increase of R_2* limited to the lateral part of the SNc, whereas we found a significant increase of R_2* in both parts. This inconsistency could be explained by a different duration of the disease, 3 years on average in the study by Martin *et al*. instead of 6 years in our study. In addition, the lack of contrast between the two parts of the SN in the MR images must be emphasized, which introduces uncertainty in ROI positioning and thus may contribute to the differences between the two studies [24]. It should be noted, however, that we used the same method as Martin *et al.* to place the ROI in the 2 parts of the SN. We did not find any difference between less and most affected sides in the SN whereas a correlation between the lateralized UPDRS motor scores from the clinically most affected side and R_2* values from the opposite SN was shown in early PD [5]. These differences could again be explained by the longer disease duration of our patients, leading to mainly symmetrical motor signs. Finally we showed no effect of disease duration and HY stage on R_2* according to the literature [4, 5, 7, 9, 25]. There is considerable heterogeneity in the rate of progression of PD, which can be influenced by clinical, genetic and external factors, the relative contribution of

these factors which remain incompletely understood [26, 27]. This interindividual variability in terms of rate of disease progression may explain why our cross-sectional study is insufficient to demonstrate a link between the variables which had been assessed (UPDRS, HY stage and disease evolution) and the R_2*. This fact emphasizes the need to perform an individual and longitudinal approach to assess R_2* as a biomarker of disease progression, the patient being his own control.

In the controls, we found an effect of age on R_2* in the putamen (significant in the caudal part) and GM, with an increase in elderly subjects, in agreement with other cross-sectional studies [15-17, 28]. We also observed an increase of R_2* with age in the putamen of PD patients, with results reaching significance only in the rostral part.

Longitudinal analysis

In PD patients, in which both aging and disease evolution are involved in the change of iron content estimated with R_2*, longitudinal follow-up is the best way of taking these two factors into account. Thus it is likely that the disease itself is the main explanation for the rapid increase of R_2* in the SN because no change of R_2* due to aging was observed in this structure in the control group. In the caudal putamen, although cross-sectional analysis showed higher R_2* in older controls, the longitudinal follow-up did not highlight any significant evolution over three years, demonstrating the predominant role of PD in increasing R_2* in this structure.

The significant variation of R_2* over a short period in structures involved in the physiopathology of PD [29], underlines the sensitivity of this parameter to disease evolution, since the HY stage and UPDRS used to evaluate the severity of the disease were significantly exacerbated over this same period of 3 years. Interestingly, we also found a positive correlation between ΔR_2* and ΔUPDRS in SN, providing an additional argument in favor of ΔR_2* as a biomarker of disease progression.

As the variation of R_2* is essentially linked to modifications of iron content, our results suggest rapid accumulation of iron in the SN and the cPut during disease evolution. This rapid accumulation, particularly in the SN, suggests that iron plays a role in neuronal death mechanisms, in addition to its role as a vulnerability factor described by certain authors [13].

Several hypotheses [30] have been evoked to explain the increase of iron in the SN of PD patients, such as increased penetration of iron in dopaminergic neurons [31-33] and microglial activation [34, 35]. The migration of microglial cells in the SN, which represents a normal

immune response to the degenerative process, could also participate in maintaining this process [35]. At the pathophysiological level, iron participates in the degenerative process as it contributes to the generation of reactive oxygen species inducing oxidative stress [36]. Works on animal models [37] show that the death of dopaminergic neurons precedes iron accumulation. Thus iron may not play a role in the initiation of the degenerative process but its increase as the disease worsening could indicate an important mechanism ensuring its persistence.

However, it is likely that the variations of R_2* observed in this study do not exclusively reflect those of iron concentration. Indeed, the R_2* relaxometry method worked well in brain tissues studied post mortem [29], but correlations observed between R_2* and iron concentration was weaker in vivo [30, 31]. A large amount of R_2 is non-iron dependent which makes R_2* (R_2* = R_2 + R_2') sensitive to the neurodegenerative process that affects water content [38]. Furthermore, R_2' is very sensitive to brain oxygenation [39] and the arrangement at cellular scale of tissue constituents having different magnetic susceptibilities [18]. Thus we cannot discard the possibility that vascular or microstructural modifications of basal ganglia during the evolution of PD could participate in variations of R_2* mainly due to iron accumulation. However, vascular involvement seems unlikely in our subjects, since we did not find any vascular lesion on MRI.

Lastly, we found a reduction of R_2* in the WM of PD evaluated at 7.5% over 3 years, a point that has not yet been studied in PD. Siemonsen et *al.* [17], demonstrated a decrease of R_2* correlated with normal aging, which could be linked with structural modifications of white matter described in elderly subjects, such as demyelination and axonal changes [17]. Interestingly, the decrease of R_2* tended to be significant in our control group. Moreover, no difference was found between PD and controls in longitudinal follow-up. These two last points lead us to presume that age plays a predominant role in explaining the variations of R_2* in the frontal WM observed in our PD patients.

In conclusion, we showed that a significant increase of R_2* was observed longitudinally in substantia nigra and caudal putamen of PD patients, and correlated with clinical markers of disease worsening, emphasizing its interest as a biomarker of the disease's evolution. The result of this longitudinal follow-up, collected from only 18 controls and 14 PD patients, asks to be confirmed on a larger cohort.

Our results suggest that such quantitative MRI relaxometry could be an interesting tool for an individual assessment of the progression of the neurodegeneration due to PD, and it would also be interesting for testing the efficiency of specific iron chelators and disease-modifying

treatments. Finally, the sensitivity of relaxation rates to iron content is known to increase with the resonance frequency [20]. Consequently, the magnitude of R_2* variations, over three years, which have been highlighted here at 1.5T, would be presumably greater with higher magnetic field strength. This provides an opportunity to reduce the follow-up period separating two R_2* measurements, a point which deserves further studies.

Table 1: Demographic and clinical characteristics of subjects

group	n (t_0)	age (years)	gender (M/F)	disease duration (years)	HY stage (t_0)	UPDRS III (t_0)	n (t_1)	delay between 2 MRI (months)	HY stage (t_1)	UPDRS III (t_1)
PD patients	27	60.2±10.7	13/14	5.7±4.4	1.9±0.7	12.1±8.5	14	36.9±4.7	2.5±0.5*	19.8±14.7**
controls	26	57.0±8.5	9/17	NA	NA	NA	18	37.2±3.7	NA	NA

Mean ± standard error. M = male; F = female; NA = not applicable; HY = Hoehn and Yahr; UPDRS III = motor part of UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). *$p<0.01$ and **$p<0.0001$, vs. t_0 (signed rank test).

doi:10.1371/journal.pone.0057904.t001

Table 2: R_2* (s^{-1}) at t_0 in each ROI (mean ± standard error)

		t/q	n	GM	GP	SNc	SNr	WM	rPut	cPut
controls	**age**	1	8	12.46±0.34	25.81±0.59	21.47±0.53	25.79±0.62	17.13±0.32	18.98±0.57	21.67±0.35
(n = 26)		2	7	11.61±0.53	23.73±0.67	20.56±0.52	25.23±0.91	16.25±0.32	18.74±0.70	20.96±0.66
		3	6	12.10±0.28	24.45±1.15	19.66±0.48	23.87±0.81	16.38±0.76	19.41±1.13	21.22±0.80
		4	5	14.03±0.68	24.97±1.32	20.89±0.86	25.45±1.35	17.18±0.52	20.33±0.86	26.17±1.55
	F			*4.39*	*0.6*	*1.29*	*1.02*	*1.25*	*0.69*	*5.39*
	p			*0.0165**	*0.6237*	*0.3072*	*0.4063*	*0.3208*	*0.5708*	*0.0074**
	gender	F	18	12.56±0.36	25.03±0.54	20.91±0.39	25.07±0.43	16.60±0.27	19.67±0.42	22.82±0.71
		M	8	12.19±0.35	24.21±0.82	20.20±0.41	25.28±1.10	17.01±0.49	18.38±0.80	20.92±0.49
	F			*0.15*	*0.51*	*0.12*	*0.88*	*2.46*	*2.48*	*0.51*
	p			*0.702*	*0.4858*	*0.7286*	*0.3612*	*0.1331*	*0.1316*	*0.4827*
PD patients	**age**	1	8	11.65±0.54	25.93±0.72	23.60±0.69	27.14±0.82	15.81±0.49	18.44±0.46	20.34±0.90
(n = 27)		2	5	12.12±0.70	25.87±1.61	22.27±0.61	27.43±2.24	17.25±0.61	18.20±0.51	22.63±1.50
		3	7	12.34±0.62	24.07±0.53	21.11±0.64	25.44±0.89	16.34±0.46	18.40±0.70	22.09±1.07
		4	7	11.54±0.87	25.07±1.19	23.32±0.76	28.26±1.08	15.29±0.55	22.33±1.17	24.91±1.46
	F			*0.22*	*0.07*	*1.26*	*1.32*	*3.08*	*4.4*	*1.76*
	p			*0.8787*	*0.9753*	*0.3225*	*0.3028*	*0.0575*	*0.0194**	*0.1944*
	gender	F	14	12.15±0.48	24.18±0.44	22.54±0.61	25.54±0.50	16.00±0.36	19.37±0.74	22.23±0.97
		M	13	11.61±0.47	26.33±0.81	22.74±0.48	28.66±0.94	16.17±0.44	19.42±0.71	22.59±0.93
	F			*0,01*	*1,52*	*0,1*	*2,12*	*0,6*	*0,57*	*1,54*
	p			*0,9081*	*0,2361*	*0,7576*	*0,1649*	*0,4506*	*0,4625*	*0,2327*
	diseases duration	1	10	11.83±0.53	25.54±0.74	22.64±0.71	26.71±0.51	15.36±0.38	18.65±0.80	22.09±1.32
		2	9	11.40±0.46	25.55±1.02	23.12±0.54	26.48±0.79	16.61±0.37	20.57±0.92	22.86±1.13
		3	8	12.51±0.74	24.44±0.80	22.07±0.77	28.09±1.74	16.39±0.65	18.99±0.82	22.29±0.99
	F			*0.17*	*0.74*	*0.02*	*2.02*	*3.16*	*1.02*	*1.37*
	p			*0.8464*	*0.4936*	*0.983*	*0.1647*	*0.0696*	*0.3831*	*0.282*
	Hoehn and Yahr	1	9	11.81±0.58	24.31±0.47	22.23±0.79	26.68±0.50	15.83±0.43	18.78±0.97	21.85±1.39
		2	9	11.54±0.43	26.33±0.70	23.12±0.48	27.78±0.93	16.06±0.41	19.73±0.64	22.32±0.85
		3	9	13.34±0.89	22.85±0.73	21.62±0.98	24.99±1.55	16.66±0.76	19.34±1.62	23.83±1.71
	F			*1.98*	*2.37*	*0.15*	*0.43*	*1.09*	*0.07*	*1.01*
	p			*0.1708*	*0.1257*	*0.8614*	*0.6598*	*0.3594*	*0.9285*	*0.3875*
	UPDRS III	1	8	12.40±0.54	25.65±0.88	23.05±0.82	27.07±1.51	16.49±0.97	19.96±0.87	22.89±1.16
		2	10	11.99±0.51	25.63±0.74	22.64±0.65	27.05±0.57	15.79±0.47	18.04±0.29	20.95±1.05
		3	9	11.31±0.67	24.37±0.95	22.25±0.59	27.00±1.13	16.03±0.58	20.39±1.15	23.58±1.16
	F			*1.21*	*0.35*	*0.03*	*0.18*	*0.71*	*1*	*0.96*
	p			*0.3227*	*0.7077*	*0.9674*	*0.8399*	*0.5077*	*0.3883*	*0.4034*

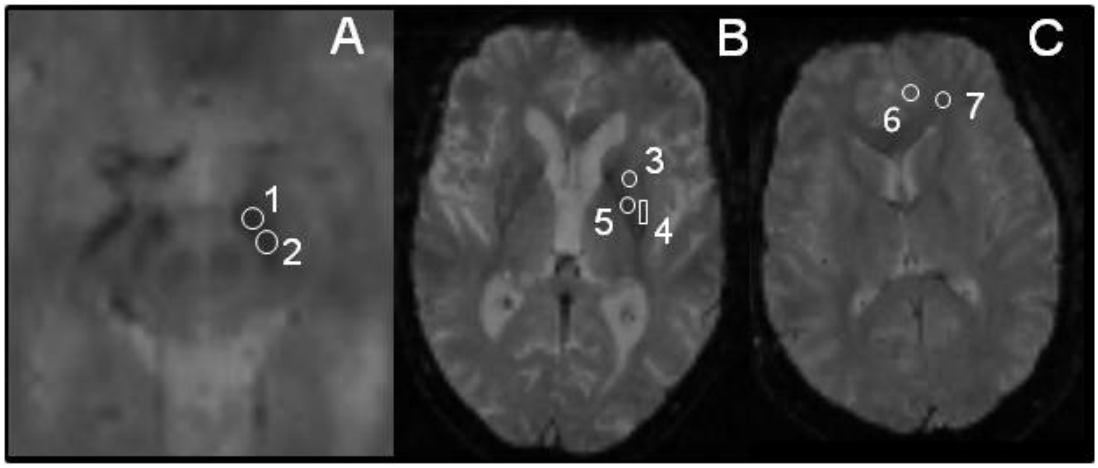
n = number of subjects. Age was divided into quartiles (q) (the classes for controls being 42–49, 50–53, 54–67, 68–76; for PD patients 42–49, 50–59, 60–68, 69–78) and disease duration, Hoehn and Yahr stage and UPDRS III in terciles (t) (the classes for disease duration being 1–3, 4–6, 7–21; for HY 1–1.5, 2, 2.5–4; for UPDRS III 4–7.5, 8–12.5, 13–40).

GM = gray matter; GP = Globus Pallidus; SNc = Substantia nigra pars compacta; SNr = Substantia nigra pars reticulata; WM = white matter; rPut = rostral putamen; cPut = caudal putamen.

*$p<0.05$; analysis of variance (ANOVA). Post-hoc multiple comparisons (Tukey test) showed in the three cases that the difference was significant between the three first quartiles and the fourth.

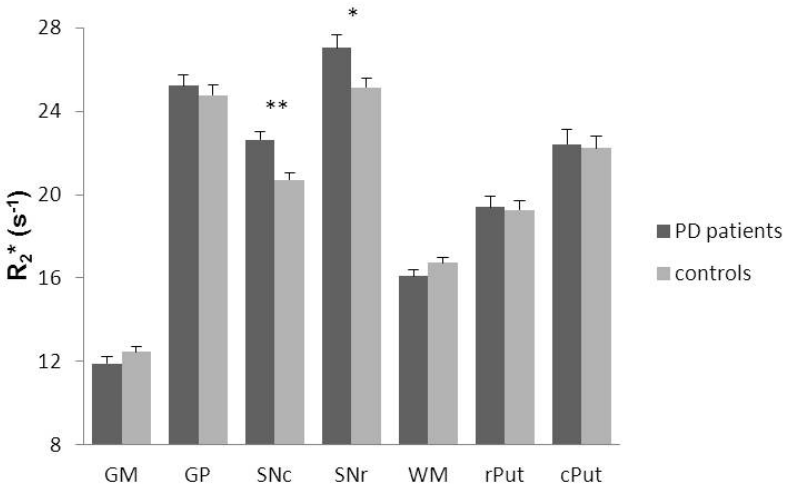
doi:10.1371/journal.pone.0057904.t002

Figure 1: ROI location in three different slices (A, B and C) in anatomic images



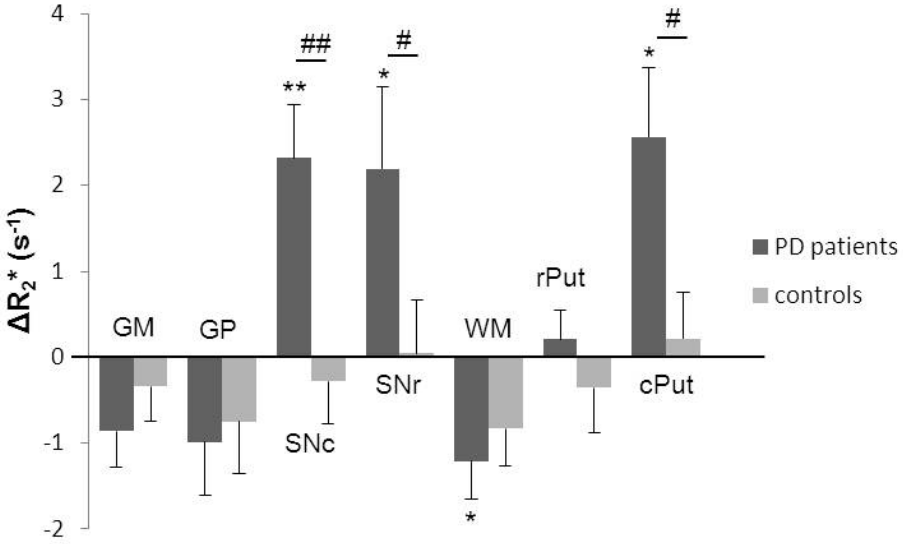
TR=1100 ms, TE=50 ms, field-of-view (FOV) = 280x280 mm, acquisition matrix = 256x256. 1: Substantia nigra pars reticulata (SNr). 2: Substantia nigra pars compacta (SNc). 3: rostral putamen (rPut). 4: caudal putamen (cPut). 5: Globus Pallidus (GP). 6: gray matter (GM). 7: white matter (WM).

Figure 2: R_2* (s^{-1}) at t_0 in each ROI (mean ± standard error) in PD patients and controls



GM = gray matter; GP = Globus Pallidus; SNc = Substantia nigra pars compacta; SNr = Substantia nigra pars reticulata; WM = white matter; rPut = rostral putamen; cPut = caudal putamen. **: $p<0.001$; *: $p<0.05$; analysis of variance (ANOVA)

Figure 3: ΔR_2^* (s^{-1}) in each ROI (mean ± standard error)

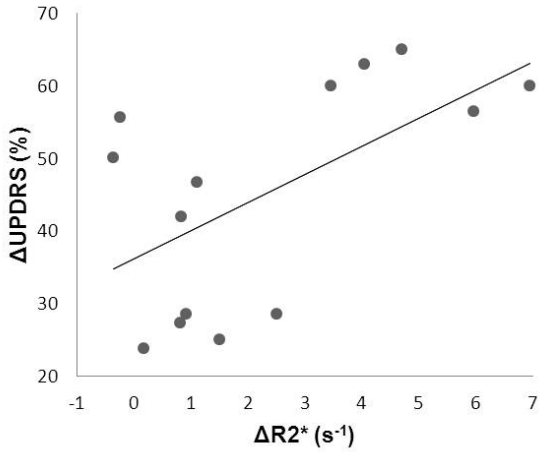


A negative ΔR_2^*corresponds to a decrease of R_2^* after three years follow-up, whereas a positive ΔR_2^* corresponds to an increase of R_2^*. GM = gray matter; GP = Globus Pallidus; SNc = Substantia nigra pars compacta; SNr = Substantia nigra pars reticulata; WM = white matter; rPut = rostral putamen; cPut = caudal putamen.

**: $p<0.01$; *: $p<0.05$ (significance of ΔR_2^* by group, signed rank test).

##: $p<0.01$; #: $p<0.05$ (effect of Parkinson's disease on R_2^*, ANOVA).

Figure 4: Correlation between ΔR2* and disease worsening



Scatter plot of the correlation between ΔR_2^* (s^{-1}) and ΔUPDRS (%) in SNc showing a positive correlation (Spearman, R = 0.586, p = 0.028).

REFERENCES

1. Dexter DT, Carayon A, Javoy-Agid F, Agid Y, Wells FR, et al. (1991) Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. Brain 114 (Pt 4): 1953-1975.
2. Bartzokis G, Cummings JL, Markham CH, Marmarelis PZ, Treciokas LJ, et al. (1999) MRI evaluation of brain iron in earlier- and later-onset Parkinson's disease and normal subjects. Magn Reson Imaging 17: 213-222.
3. Baudrexel S, Nurnberger L, Rub U, Seifried C, Klein JC, et al. (2010) Quantitative mapping of T1 and T2* discloses nigral and brainstem pathology in early Parkinson's disease. Neuroimage 51: 512-520.
4. Gorell JM, Ordidge RJ, Brown GG, Deniau JC, Buderer NM, et al. (1995) Increased iron-related MRI contrast in the substantia nigra in Parkinson's disease. Neurology 45: 1138-1143.
5. Martin WR, Wieler M, Gee M (2008) Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status. Neurology 70: 1411-1417.
6. Michaeli S, Oz G, Sorce DJ, Garwood M, Ugurbil K, et al. (2007) Assessment of brain iron and neuronal integrity in patients with Parkinson's disease using novel MRI contrasts. Mov Disord 22: 334-340.
7. Peran P, Cherubini A, Assogna F, Piras F, Quattrocchi C, et al. (2010) Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. Brain 133: 3423-3433.
8. Behnke S, Schroeder U, Dillmann U, Buchholz HG, Schreckenberger M, et al. (2009) Hyperechogenicity of the substantia nigra in healthy controls is related to MRI changes and to neuronal loss as determined by F-Dopa PET. Neuroimage 47: 1237-1243.
9. Graham JM, Paley MN, Grunewald RA, Hoggard N, Griffiths PD (2000) Brain iron deposition in Parkinson's disease imaged using the PRIME magnetic resonance sequence. Brain 123 Pt 12: 2423-2431.
10. Ryvlin P, Broussolle E, Piollet H, Viallet F, Khalfallah Y, et al. (1995) Magnetic resonance imaging evidence of decreased putamenal iron content in idiopathic Parkinson's disease. Arch Neurol 52: 583-588.
11. Wallis LI, Paley MN, Graham JM, Grunewald RA, Wignall EL, et al. (2008) MRI assessment of basal ganglia iron deposition in Parkinson's disease. J Magn Reson Imaging 28: 1061-1067.
12. Kosta P, Argyropoulou MI, Markoula S, Konitsiotis S (2006) MRI evaluation of the basal ganglia size and iron content in patients with Parkinson's disease. J Neurol 253: 26-32.
13. Bartzokis G, Tishler TA, Lu PH, Villablanca P, Altshuler LL, et al. (2007) Brain ferritin iron may influence age- and gender-related risks of neurodegeneration. Neurobiol Aging 28: 414-423.
14. Hallgren B, Sourander P (1958) The effect of age on the nonhaem iron in the human brain. J Neurochem 3: 41-51.
15. Martin WR, Roberts TE, Ye FQ, Allen PS (1998) Increased basal ganglia iron in striatonigral degeneration: in vivo estimation with magnetic resonance. Can J Neurol Sci 25: 44-47.
16. Xu X, Wang Q, Zhang M (2008) Age, gender, and hemispheric differences in iron deposition in the human brain: an in vivo MRI study. Neuroimage 40: 35-42.
17. Siemonsen S, Finsterbusch J, Matschke J, Lorenzen A, Ding XQ, et al. (2008) Age-dependent normal values of T2* and T2' in brain parenchyma. AJNR Am J Neuroradiol 29: 950-955.
18. Yablonskiy DA, Haacke EM (1994) Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: the static dephasing regime. Magn Reson Med 32: 749-763.
19. Ma J, Wehrli FW (1996) Method for image-based measurement of the reversible and irreversible contribution to the transverse-relaxation rate. J Magn Reson B 111: 61-69.
20. Gelman N, Gorell JM, Barker PB, Savage RM, Spickler EM, et al. (1999) MR imaging of human brain at 3.0 T: preliminary report on transverse relaxation rates and relation to estimated iron content. Radiology 210: 759-767.
21. Gibb WR, Lees AJ (1988) The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51: 745-752.

22. Thobois S (2006) Proposed dose equivalence for rapid switch between dopamine receptor agonists in Parkinson's disease: a review of the literature. Clin Ther 28: 1-12.
23. Fahn S, Elton RL, and Members of the UPDRS development committee. (1987) Recent Developments in Parkinson's Disease; In S. Fahn CDM, D.B. Calne and M. Goldstein (Eds.), editor. Florham Park (NJ): Macmillan Healthcare Information. 153-163.
24. Eapen M, Zald DH, Gatenby JC, Ding Z, Gore JC (2011) Using high-resolution MR imaging at 7T to evaluate the anatomy of the midbrain dopaminergic system. AJNR Am J Neuroradiol 32: 688-694.
25. Du G, Lewis MM, Styner M, Shaffer ML, Sen S, et al. (2011) Combined R2* and diffusion tensor imaging changes in the substantia nigra in Parkinson's disease. Mov Disord 26: 1627-1632.
26. Evans JR, Mason SL, Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne C, et al. (2011) The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. J Neurol Neurosurg Psychiatry 82: 1112-1118.
27. Jankovic J, Kapadia AS (2001) Functional decline in Parkinson disease. Arch Neurol 58: 1611-1615.
28. Bartzokis G, Beckson M, Hance DB, Marx P, Foster JA, et al. (1997) MR evaluation of age-related increase of brain iron in young adult and older normal males. Magn Reson Imaging 15: 29-35.
29. Agid Y (1991) Parkinson's disease: pathophysiology. Lancet 337: 1321-1324.
30. Gerlach M, Double KL, Youdim MB, Riederer P (2006) Potential sources of increased iron in the substantia nigra of parkinsonian patients. J Neural Transm Suppl: 133-142.
31. Hirsch EC (2006) Altered regulation of iron transport and storage in Parkinson's disease. J Neural Transm Suppl: 201-204.
32. Kortekaas R, Leenders KL, van Oostrom JC, Vaalburg W, Bart J, et al. (2005) Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. Ann Neurol 57: 176-179.
33. Salazar J, Mena N, Hunot S, Prigent A, Alvarez-Fischer D, et al. (2008) Divalent metal transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in animal models of Parkinson's disease. Proc Natl Acad Sci U S A 105: 18578-18583..
34. Connor JR, Boeshore KL, Benkovic SA, Menzies SL (1994) Isoforms of ferritin have a specific cellular distribution in the brain. J Neurosci Res 37: 461-465.
35. Hirsch EC, Hunot S (2009) Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? Lancet Neurol 8: 382-397.
36. Zecca L, Youdim MB, Riederer P, Connor JR, Crichton RR (2004) Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. Nat Rev Neurosci 5: 863-873.
37. He Y, Thong PS, Lee T, Leong SK, Mao BY, et al. (2003) Dopaminergic cell death precedes iron elevation in MPTP-injected monkeys. Free Radic Biol Med 35: 540-547.
38. Mitsumori F, Watanabe H, Takaya N (2009) Estimation of brain iron concentration in vivo using a linear relationship between regional iron and apparent transverse relaxation rate of the tissue water at 4.7T. Magn Reson Med 62: 1326-1330.
39. Punwani S, Cooper CE, Clemence M, Penrice J, Amess P, et al. (1997) Correlation between absolute deoxyhaemoglobin [dHb] measured by near infrared spectroscopy (NIRS) and absolute R2' as determined by magnetic resonance imaging (MRI). Adv Exp Med Biol 413: 129-137.

Article n°2

Ce travail a pour objectif d'étudier les caractéristiques des activations sous-corticales in IRMf BOLD en utilisant une tâche motrice. Comme nous l'avons évoqué dans la partie bibliographique, il est difficile de mettre en évidence des activations au niveau des GB, surtout au niveau individuel. Ceci est lié à une diminution du signal BOLD au niveau de ces structures. Nous avons discuté les différentes causes possibles, et nous avons choisi de nous intéresser au TE. Au niveau méthodologique, le paradigme (bloc) et la tâche motrice ont été choisis afin de maximiser les capacités de détection du signal BOLD. Nous avons par ailleurs choisi de nous intéresser à 4 structures cérébrales impliquées dans le mouvement (cortex sensorimoteur (SMC), thalamus, putamen et pallidum). Nous avons étudié 2 paramètres, le pourcentage de changement de signal BOLD (percentage signal change, PSC) et le t-score. La mesure du PSC nécessite la création de régions d'intérêt (ROI). Les deux approches classiquement utilisées pour définir les ROI sont l'utilisation d'atlas anatomiques et l'utilisation de ROI individuelles basées sur les activations du sujet lui-même. Or cette dernière approche n'est pas envisageable au niveau des GB. Nous avons donc choisi de créer des ROI fonctionnelles basées sur les cartes d'activation du groupe, et que nous avons utilisés pour tous les sujets. Nos données confirment une forte atténuation du signal BOLD au niveau sous-cortical, signal qui est diminué d'un facteur 4 à 7 par rapport au cortex. Il est de même pour le t-score, également plus bas au niveau sous-cortical. Alors que le PSC augmente avec le TE, le t-score, et donc la sensibilité de détection, est peu sensible à ce paramètre. Le choix de nos ROIs, dont la taille est dix fois moindre que celles des atlas anatomiques, permet par ailleurs d'optimiser la mesure du PSC. Ainsi, la mesure du PSC dans des ROIs telles que nous les avons définies apparaît comme une stratégie intéressante pour la mesure individuelle de l'activité cérébrale au niveau des GB. Ceci peut s'avérer intéressant lors des protocoles avec suivi individuel de sujets comme l'étude de l'effet de médicaments (pharmaco-IRM) ou l'utilisation de l'IRMf comme marqueur de la progression de certaines pathologies, comme la maladie de Parkinson.

Analysis of subcortical activations elicited by motor tasks using BOLD fMRI in the human brain

Miguel ULLA[1,2], Franck DURIF[1,2], Bruno PEREIRA[3], Isabelle RIEU[1,2],

Laetitia SILVERT[4], Béatrice CLAISE[5], Jean-Marie BONNY[6]

1 : CHU Clermont-Ferrand, Service de Neurologie A, Clermont-Ferrand, France
2 : Univ Clermont 1, EA7280, Clermont-Ferrand, France
3 : CHU Clermont-Ferrand, unité de biostatistiques, DRCI, Clermont-Ferrand, France
4 : LAPSCO UMR 6024 CNRS, CNRS et université de Clermont-Ferrand, France
5 : CHU Clermont-Ferrand, Service de Radiologie B, Clermont-Ferrand, France
6 : INRA, UR370 Qualité des Produits Animaux, F-63122 Saint Genès Champanelle, France

Abstract

Purpose

The clinical use of fMRI BOLD for the diagnosis and monitoring of neurological disease is developing. In the context of diseases with basal ganglia dysfunction, such as Parkinson's disease, this technique faces difficulties to show individual activations. Our goal is to study the characteristics of subcortical activations in fMRI BOLD measured at the individual level during a motor task.

Methods

Twenty-three healthy subjects underwent 3 fMRI sessions performed at 3 TE (40, 60 and 80 ms) when performing a motor task. The 3 TE were chosen to take into account the heterogeneity of T_2 * between different brain structures. Indeed, the BOLD signal is optimal when the TE equal T_2*. Percentage signal change (PSC) and t-score were measured in four ROIs (sensorimotor cortex (SMC), thalamus, putamen and pallidum). They were compared between the different structures and different TE.

Results

The PSC is significantly higher in the SMC compared to the three subcortical structures ($p < 0.001$), with a strong correlation between the PSC in SMC and subcortical structures. PSC increases with the TE in all ROIs. The t-score is also higher in the SMC versus subcortical structures ($p <0.001$), but no effect of TE was found. The size of our ROIs, defined from the results of the analysis group, was 10 times smaller than those of the reference atlas. This increases the sensitivity of PSC measurement.

Conclusion

As expected, there is a sharp decrease in the BOLD signal in subcortical structures. The individual measure of activation through the PSC seems the best strategy to explore GB fMRI BOLD. The use of individual ROI is difficult because of the low sensitivity of detection of activations in GB. Using ROIs from the group analysis is a good alternative to the use of anatomical ROI. This approach helps reduce the size of ROIs thereby optimizing PSC measurement.

INTRODUCTION

The functional study of basal ganglia (BG) is of great interest for exploring their dysfunction, such in Parkinson's disease. It could also be of clinical interest for diagnostics and following-up the evolution of the disease [1].

Of the different functional imaging techniques, functional magnetic resonance imaging (fMRI) using BOLD (*blood oxygen level dependent*) contrast is now the reference [2]. The BOLD signal varies with oxygen concentration which changes during neuronal activation due to the hemodynamic and metabolic reactions that accompany it, marked by increased cerebral blood flow (CBF) and consumption of O_2 ($CMRO_2$) respectively [3]. Cerebrovascular reactivity subsequent to neuronal activation is responsible for the local regulation of CBF and of modifications of cerebral blood volume (CBV), due to the biomechanical properties of the venous system [4-6].

The constant progress made in the development of functional MRI methods now makes it possible to obtain individual cortical activations. This is of clinical interest since the differences in BOLD signals measured under calibrated conditions could provide information on pathological alterations. What is more, it has been shown that the change of the BOLD signal in the basal ganglia induced by a motor task is correlated with the clinical severity of Parkinson's disease, making it a potential marker for monitoring evolutions [7].

Nonetheless, this perspective is affected by several general limitations including a lack of specificity stemming from the dual coupling of the BOLD response to blood flow and oxidative metabolism. Using only the BOLD signal, it is difficult to determine the causes of variations of the signal within a pathological framework [8, 9]. Furthermore, the baseline physiological state is another determinant of the BOLD signal that contributes, when not calibrated, to the considerable interindividual variability of BOLD signals generally observed [10, 11]. Lastly, the MRI devices used in clinical practice are usually moderate field magnets, which generally limits the signal-to-noise ratio of the images and the BOLD contrast [12, 13].

There are also difficulties specific to measuring subcortical activations, in particular involving the BG. It has been shown that individual analysis does not systematically detect BG activation following a motor task [14] due notably to a BOLD signal of an amplitude three times lower in these structures than in the cortex [15]. Therefore the fMRI studies performed at 1.5 T and using motor tasks are often limited to studying cortical activations, whether in healthy volunteers [16-18] or in Parkinson's patients [19, 20].

There are several reasons for explaining the weak BOLD signal in the BG. One is a reduction of the signal due to the deep brain location of the BG, distancing them from the coil wires. This problem can now be solved by using multi-channel array coils that provide a more homogenous signal and an improved signal-to-noise ratio (SNR) [21]. Furthermore, several differences capable of modulating the BOLD signal have already been highlighted between the BG and the cortex: differences in coupling between the blood flow and the oxidative metabolism [22] and morphological differences between the microvascular systems [5, 23, 24], that can moreover be linked. Lastly, the BG are structures particularly rich in iron [25, 26]. The paramagnetism of iron present in the form of ferritin reduces the value of T_2*. A linear link has also been observed between $1/T_2$* and iron concentration [27], making it tempting to omit the effect of the gradients of the magnetic fields produced by the differences in susceptibility between the BG and the surrounding white substance matter [28]. Since the absolute sensitivity of BOLD is maximal for an echo time (TE) equal to the value of basal T_2* [29, 30], a reduction of the BOLD signal in the BG may be due to the poor match between the TE used and the T_2* of the structure considered. This point is problematic for two reasons: first for comparing the level of cortical and subcortical activations and then for adapting the TE to a wide spectrum of values of the T_2* observed in the BG, as the difference of iron concentration in these structures [25, 26] leads to considerable differences of T_2* [26, 27, 31].
Our purpose here is to study the characteristics of subcortical activations measured at individual scale under standard clinical conditions, by using an easily reproducible motor task and with a TE adapted to target structures. Measured on healthy subjects, this information is a prerequisite for developing adapted methods and, finally, for using the BOLD signal change as an individual marker of basal ganglia dysfunction.

MATERIALS AND METHODS

Preliminary work

The values of T_2* were measured in the BG and the cortex of a population of the same age as that of the main fMRI study. A different cohort was used to limit the duration of the MRI session. Fifteen healthy subjects (10 women and 5 men) aged from 23 to 39 years old (age 29.6 ± 4.7) were included. The method used is described in [31].
In brief, a 2D steady-state free precession gradient echo (SSFP GE) sequence was used for mapping T_2*. Images were obtained at 6 different echo times (TE) ranging from 7.61 ms to 50 ms (i.e. 7.61, 10, 20, 30, 40, 50 ms). The other image parameters were: TR = 1050 ms, FOV =

280 x 280 mm^2, matrix = 128 x 128, slice thickness = 2.5 mm. The duration of the MRI session was 40 minutes. T_2* values were obtained by fitting the ROI-averaged magnitude of the six echoes with a single exponential decay using a nonlinear least-squares numerical procedure [31]. The ROI were defined on the same anatomical structures as our main study.

Subjects / Description of cohorts

Twenty-three healthy right-handed volunteers (14 women and 9 men) aged from 19 to 31 years old (25 ± 3.6 years old) were included. The study was approved by the local ethics committee (AU 947).

Activation task

The motor activation task consisted in opening-closing the right hand at 2.5 Hz. This task was chosen to optimize the activation of the motor cortex, correlated to movement parameters such as frequency [32] and the number of fingers used [16].

We used a block paradigm alternating an activation and rest of 28 sec. each. Ten blocks were performed for a total duration of 9.3 minutes. The instruction and rate were given to the subject by a screen on which a white cross flashed at 2.5 Hz when the activation task had to be performed.

Data acquisition

The images were acquired on an MRI 1.5 Tesla scanner (Sonata, Siemens, Germany) with a 4-channel transmit-receive head coil. The subjects were immobilized in the head coil for both emission and reception, by foam pads to reduce involuntary head movements. Disposable ear protectors were also used to reduce acoustic noise.

Single-scan SSFP GE images were collected using a Cartesian EPI trajectory using TR = 4000ms, flip angle = 90°, bandwidth = 1052 Hz/pixel, echo spacing = 0.73 ms and 128 time points. The dataset covered the BG and sensory motor cortex (SMC) in a single volume of 90 mm using 30 interleaved 3mm-thick slices, no interslice skip, and coronal orientation perpendicular to AC-PC, FOV = 192 x 192 mm^2, matrix = 128 x 128. Three TE were chosen (i.e. 40, 60, 80 ms) to correspond to average values of T_2* measured in the different structures studied. The same experiment was performed for each TE during the same session in random order, resulting in 420 (140 x 3) volumes acquired per session.

A T1-weighted 3D MP-RAGE sequence was employed to obtain high-resolution (i.e. voxel volume = 1 x 1 x 1 mm^3) anatomical images of the whole brain.
The total duration of the MRI session was about 45 minutes.

Data analysis

We focused on 4 cerebral structures known to be involved in the performance of motor tasks on the basis of physiological models of basal ganglia [33]: SMC, thalamus, putamen and pallidum. Analysis of the MRI data was performed using Matlab (MathWorks Inc., Natick, MA, USA) with Statistical Parametric Mapping 8 (SPM 8, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). The first five acquisitions were discarded for preprocessing. Slice timing to the middle slice was performed, followed by motion correction with all the images being registered in the first dataset using B-spline interpolation. Then, the volumes were normalized to the standard Montreal Neurological Institute (MNI) template and resampled to 2 x 2 x 2 mm^3 voxel size. The datasets were smoothed using a Gaussian kernel with full-width at half maximum equal to the voxel-size in each direction.

Group activation map and ROI definition

The dataset of each individual subject was processed independently using the following first level analysis. Statistical parametric maps were calculated using a general linear model, modeled as blocks and convolved with a canonical hemodynamic response function and temporal derivatives, in order to evaluate individual main effects (activation vs. rest). Model parameters were estimated using restricted maximum likelihood (ReML). Then, second level analyses were tested using a one sample t-test for the main effect in the group.
The analysis was corrected (FWE, $p < 0.05$). For the subcortical structures (thalamus, putamen and pallidum), the analysis was limited on the ROI of the reference automated anatomical labeling (AAL) atlas [34]. We systematically checked that the cerebral structures of each individual were included in the regions limited by this atlas.
These group activation maps obtained at each TE were used to define our 4 functional ROIs (SMC, thalamus, putamen and pallidum) corresponding to the merging of the group activation clusters obtained at each TE using the MarsBaR toolbox for SPM 8. Only the left hemisphere, contralateral to the motor task, was studied.

Task performance control

The time course of the raw BOLD signal averaged over the whole ROI of the SMC was first normalized by the signal of the rest periods. The activation periods appeared clearly, allowing us to verify that each subject had correctly performed the task with the effective presence of 10 blocks.

Individual analysis

The BOLD signal change in percent (PSC) and t-score were determined subjectwise for each TE and in each ROI using the MarsBaR toolbox for SPM 8 [35]. Under our experimental conditions, the value of the t-score corresponding to a significant activation at a threshold of $p = 0.05$ was 2.26. This threshold was corrected by taking into account the volume of 4 ROIs.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Stata software (version 12; Stata-Corp, College Station, Tex., USA). Quantitative variables were expressed as mean ± standard-deviation. To compare results between structures and between TE, mixed models were considered in order to take into account intra-subject variability. Models with structure, TE and interaction as fixed effects and subjects as random effects were performed for each analysis. Usual approaches were considered for comparisons without intra-subject variability: an ANOVA or a Kruskal-Wallis test followed by a post-hoc test (Tukey-Kramer and Dunn, respectively). Pearson and Spearman coefficients were also considered to study the relation between quantitative parameters. A P-value of < 0.05 (two-tailed) was considered statistically significant.

RESULTS

Preliminary Work / T_2*

The T_2* values were 42 ± 6 ms in the pallidum, 57 ± 3 ms in the putamen, 66 ± 3.3 ms in the thalamus and 82 ± 7.5 ms in the SMC, with a significant difference between each structure ($p < 0.001$) (cf. Table).

Individual Analysis (table and figure 1)

Independently of TE, PSC was significantly higher in the cortex in comparison to the subcortical structures ($p < 0.001$) and without significant difference between the different subcortical structures. Quantitatively, the ratio of PSC between the cortex and the subcortical structures was on average between 4 and 7.

It is important to note that the PSC in the SMC was strongly correlated with the PSC in the thalamus ($R = 0.53$; $p = 0.0001$), the putamen ($R = 0.44$; $p = 0.0002$) and the pallidum ($R = 0.29$; $p = 0.017$).

Regarding the effect of TE, the PSC increased with the increase of TE in all the structures concerned, with the levels of significance being given in figure 1. It is noteworthy that strong variability existed, especially in the subcortical structures. This variability increased with TE. The increase of variability was significant between TE80 and TE40 for the 4 ROIs.

Regarding the t-score and independently of TE, t was significantly higher in the cortex in comparison to the subcortical structures ($p < 0.001$), and also significantly higher in the thalamus and the putamen in comparison to the pallidum ($p < 0.001$), though without significant difference in t-scores between the putamen and the thalamus. However, there was no significant difference in the t-score between the TE, whatever the structure considered.

Detection sensitivity was optimal in the SMC since the t-score of all the subjects and all the TE exceeded the significance threshold. The detection of individual activations was more problematic in the subcortical structures due to the decrease of the average PSC and individual variability.

ROI (figure 2)

The functional ROIs are shown in Fig. 2. They were built using group maps showing significant activations in all the structures and all the TE, except for the pallidum where no activated voxel was found at TE = 80 ms. The size of the resulting ROIs was about 10 times less than the size of the structures of the AAL anatomical atlas.

DISCUSSION

The purpose of this work was to assess the level of subcortical activations using the BOLD signal following a motor task performed under clinical conditions. It might have been thought to be weak, since several authors had already emphasized the difficulty of detecting these

activations in controls [15] and Parkinson's disease patients [36]. This is why the choice of a block-design appeared appropriate because it induces a BOLD response of higher magnitude than an event-related one [37] and may be more appropriate for detecting subtle differences in the BOLD signal in the different subcortical regions. Furthermore, a percent change in the BOLD signal reflects that the increase in neuronal activity in response to a motor task is as great as the duration of the task is long [10].

Under these conditions, the averaged individual time course in the SMC (data not shown) clearly shows an epoch consecutive to each period of performing the motor task. This rather simple procedure allowed checking what the subject actually did. Furthermore, all the subjects performed the motor task at all the TE and at all the blocks.

Without taking the TE effect into account, our results show a considerable reduction of the PSC by a factor of 4 to 7 in the BG in comparison to the SMC. This is consistent with the results of Sholz [15] who reported a considerable reduction (~3), although slightly less than in our observations. It is also in line with Ances et al. [22] who reported a BOLD response in the visual cortex (VC) greater by a factor of 7 compared to the lentiform nucleus (LN), which combines the putamen and the pallidum anatomically. Although their experimental conditions were significantly different from ours (visual activation, 3T), this work shows that the regional difference of ratio *n* of the fractional changes in CBF and $CMRO_2$ (i.e. 1.6 in LN and 2 in the VC) may explain the constant differences of amplitude of BOLD responses. *n* depends on the reactivity of the cerebral microvascular system, i.e. the vasomotor capacities of the precapillary arterioles regulating CBF, and on the mechanical properties of the venous system. However, this vasoreactivity appears both weaker [22] and faster [38] in the putamen than in the cortex. The baseline conditions, described by scaling factor *M* [39], may also participate in the regional change of the BOLD response. Even though no significant difference of M was detected between VC and LN [22], the microvascularisation of the basal ganglia presented morphological differences in comparison to the cortex. Thus the vascular density in the putamen was lower than in the cortex, thereby decreasing the basal cerebral blood volume [23, 24, 40].

Although the BOLD response was lower, the PSC measured in the BG was correlated with that of the SMC. This shows that in healthy subjects, the amplitude of subcortical activations is linked to cortical activation. This can first be explained by the known functional connectivity between these regions [33] and suggests that the factors mentioned previously

that determine the reduction of BOLD responses regionally are relatively constant from one individual to another.

We observed substantial interindividual variability of the PSC in the SMC and especially in the BG, since the PSC decreases in comparison to the noise in these regions. Under our experimental conditions, it is not possible to distinguish the share of variability due to differences of performance in the task and that due to the variability of the physiological factors modulating the BOLD response. Any use of the PSC as a quantitative marker of altered function in Parkinson's disease should take this interindividual variability into consideration for determining a clinical significance. To do this, the reference method consists in calibrating BOLD using respiratory challenges [39]. However, this is time consuming to set up, uncomfortable and may be contraindicated for some subjects [41]. Since our results suggest that the PSC in the SMC scales the BOLD responses in the BG, a reasonable option under clinical conditions consists in normalizing all the BOLD responses in the BG by that in the SMC. This alternative deserves further study.

Despite the inaccuracies inherent to the normalization process, we were first able to check that the anatomical target structures of each individual were well within the regions marked out by the AAL atlas. The size of our functional ROIs, defined by merging the activation clusters obtained with a conservative corrected threshold and for a wide spectrum of TE, was ~10 times less than the regions marked out by this anatomical atlas. To improve the measurement sensitivity of the PSC in the BG, it is therefore pertinent to use these smaller functional ROIs to limit the averaging process to the territories activated. Quantitatively, the average PSC measured in these ROIs is increased by a factor from 2 to 4 in comparison to the measurements using anatomical ROIs.

In conformity with theoretical predictions, the PSC increases with TE in all the structures studied. Nonetheless, and if it is assumed that the variance of noise does not vary with TE, it is simple to demonstrate that the SNR of the PSC (i.e. the ration between the true value of the PSC and the standard deviation of its random variations) is given by:

$$\frac{PSC}{\Delta PSC} = \mathrm{SNR}(TE)\frac{PSC}{1+PSC} \approx \mathrm{SNR}(TE).PSC.$$

This expression indicates that to measure the PSC it is preferable to choose the TE close to T_2* of the structure of interest, which maximizes the BOLD response. Also, since $\frac{PSC}{\Delta PSC}$ is proportional to the true value of the PSC, which is lower in percent in the BG, it is absolutely

essential to use spatial averaging to reduce the uncertainty on the estimation. The small size of the activations in the BG, and in particular in the pallidum, is therefore a major disadvantage.

The heterogeneity of T_2* in the BG does not allow adapting the TE to all the target structures, except for calling on sequences with multiple TE [42]. A pragmatic approach is to privilege measuring the PSC in the most extended structures and whose T_2* are close, i.e. putamen and thalamus for which T_2* ~ 60 ms.

A priori, the contribution of physiological noise was small under our experimental conditions, due to the field used (1.5 T) [43, 44] and the voxel volume (6.75 mm^3) [45] which was relatively small in comparison to other functional studies carried out in this field. This volume was necessary to sample our structures of interest of small size efficiently, even if it was probably smaller than the optimum volume corresponding to the same contribution between the physiological and thermal origins of the noise [46].

In each structure and at all TE, the value of the t-score was linked linearly to the PSC, in agreement with Parish *et al.* [47]. The slope, which corresponded to SNR (i.e. ratio of baseline level and noise), decreased with the increase of TE. The interindividual disparity of PSC impacted on the value of the t-score which did not always exceed the chosen detection threshold. Detection was difficult in the BG in general and in the pallidum in particular, where the PSC is lowest. TE only had a small effect on detection sensitivity (i.e. percentage of false negatives), since the increase of the PSC observed was offset by greater variability. This definitively excluded the strategy advised [48], based on the use of individual functional ROIs to measure the PSC in the BG, apart from having to adapt the value of the threshold to the subject's level of activation. The strategy proposed here is different. It consists in defining the functional ROIs using activations resulting from the group and the different TEs. This approach is pertinent since, if the activation clusters overlap, certain territories are only activated for two TEs, or for a specific TE. These shifts can be explained by the growing contribution of the parenchyme to the BOLD signal (in comparison to that of the vessels) when TE increases [49].

Although the advantage of our functional atlas is that it takes into account all the voxels activated under our experimental conditions, we cannot exclude that certain voxels activated in subjects with a very low PSC are not taken into account. These voxels are undoubtedly relatively few as the precision of normalization in generally better in subcortical regions than in the cortex [50, 51].

Conclusions

Our study showed that it is difficult to highlight individual activations in subcortical regions. This can be explained by the decrease of the subcortical BOLD signal in comparison to the cortical signal and by interindividual variability.

In addition to detection problems, the individual measurement of the activation level by PSC is of considerable interest due to the correlation between the cortical and subcortical PSC. This result suggests using PSC as a marker of BG dysfunctions, such as in the MP, by normalizing the PSC of the subcortical structures by that of the cortex.

The low detection sensitivity in the BG does not allow defining the functional ROIs specific to each subject. We propose to use functional ROIs resulting from a group analysis, which would permit a drastic reduction of the volume of ROIs in comparison to that of anatomical ROIs and thus optimize the sensitivity of PSC measurement.

Although TE must be close to the T_2* of the target structure to optimize the measurement of PSC, it only has a low impact on BG activation detection sensitivity at 1.5T.

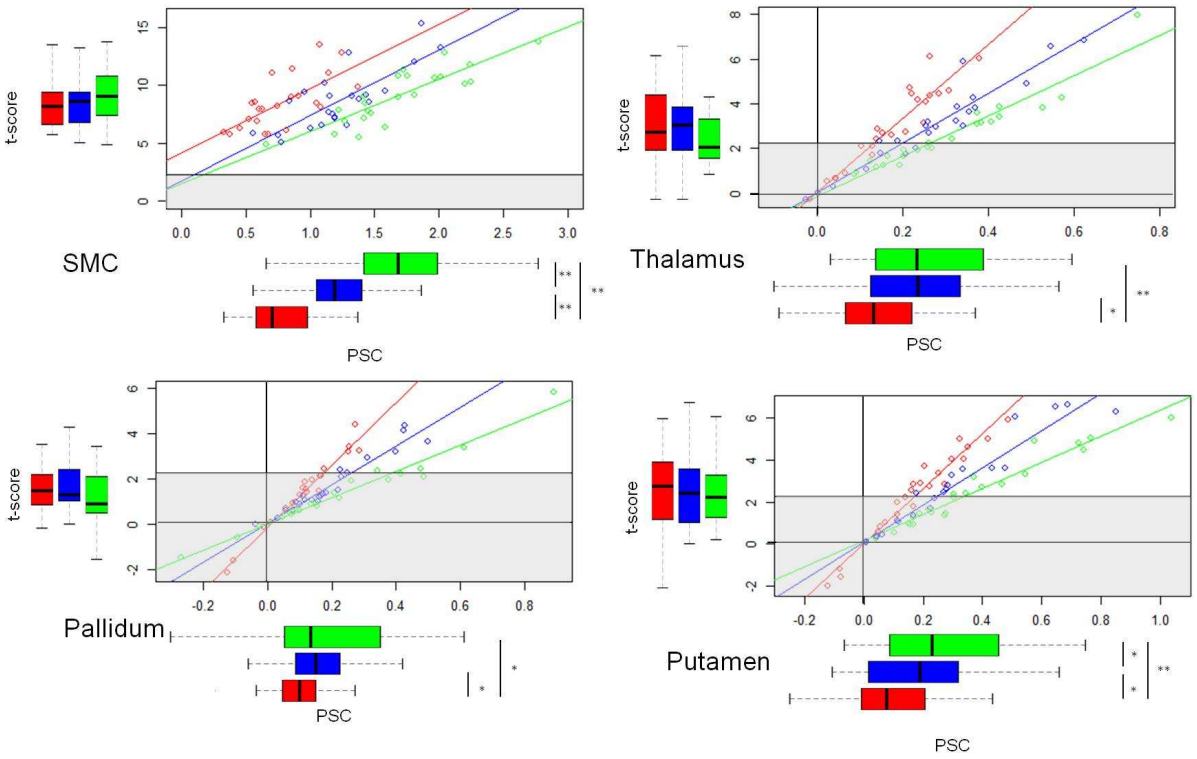
Table 1: Results summary of our 4 ROIs (functional ROI)

Structure	TE (ms)	T_2* (ms)	Cluster size (voxels)	Detection sensitivity (%)	Functional ROI /AAL structures (voxels)	Percent Signal Change (%)	Correlations PSC relative to SMC (R)	t-score
SMC	40	82 ± 7.5	211	100	538	0.774 ± 0.281	NA	8.47 ± 2.26
	60		384	100		1.234 ± 0.359		8.75 ± 2.6
	80		347	100		1.680 ± 0.453		9.07 ± 2.38
Thalamus	40	66 ± 3.3	117	61	197/1100	0.175 ± 0.101	0.53 (p = 0.0001)	2.95 ± 1.77
	60		146	70		0.270 ± 0.161		3.01 ± 1.89
	80		119	48		0.302 ± 0.167		2.57 ± 1.56
Putamen	40	57 ± 3	50	52	100/1009	0.179 ± 0.156	0.44 (p = 0.0002)	2.37 ± 2.09
	60		60	52		0.286 ± 0.227		2.64 ± 2.08
	80		74	48		0.372 ± 0.253		2.46 ± 1.61
Pallidum	40	42 ± 6	9	22	17/293	0.111 ± 0.109	0.29 (p = 0.017)	1.4 ± 1.53
	60		8	30		0.196 ± 0.137		1.72 ± 1.21
	80		0	17		0.209 ± 0.252		1.23 ± 1.49

SMC: sensorimotor cortex. PSC: percent signal change: AAL: automated anatomical labeling

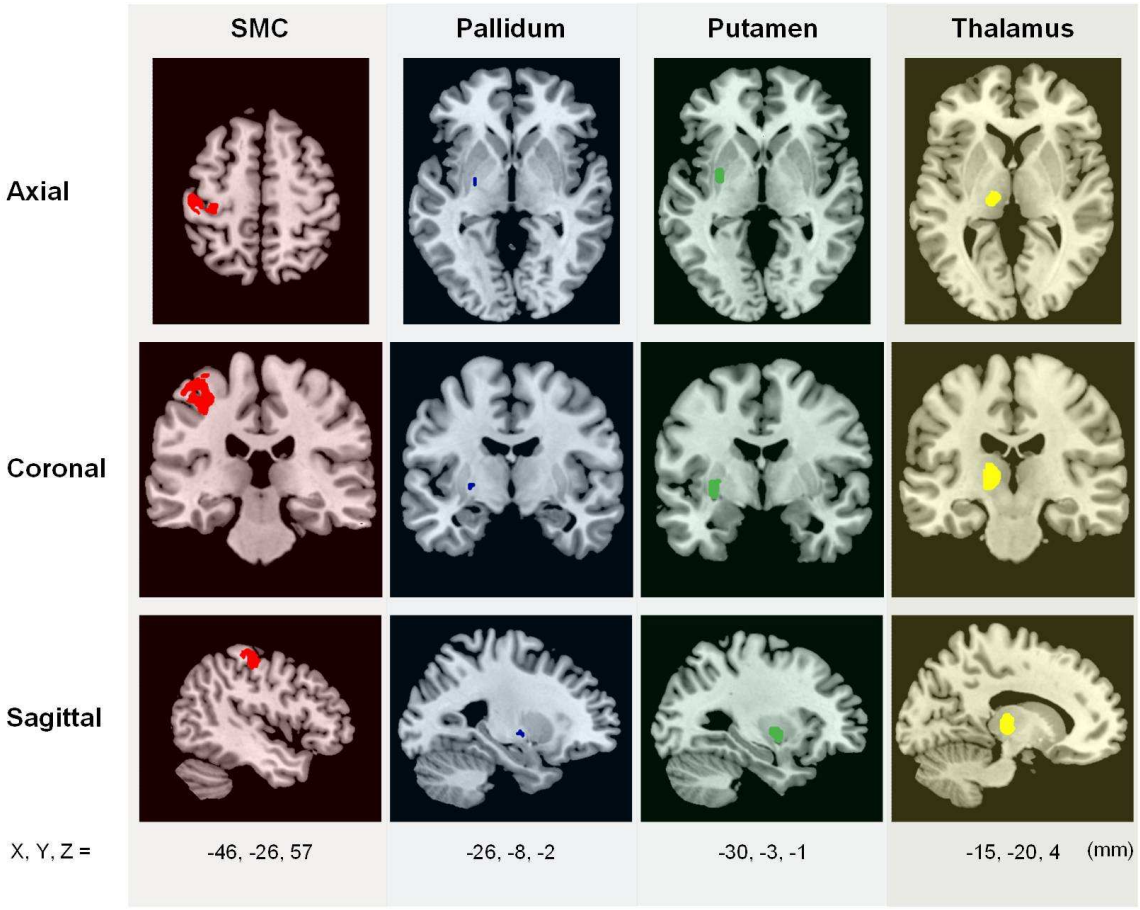
T_2*, PSC and t-score in mean ± SD. Statistical results in text.

Figure 1: Percent signal change (PSC) and t-score (boxplot) and scatter plot PSC vs. t-score



TE = 40 in red, TE =60 in blue and TE = 80 in green. Each point corresponds to one subject. *: p < 0,01; **: p < 0,001. The t-score is significant (p <0.05, corrected) if > 2.26. Dimmed in the scatter plot = t < 2.26.

Figure 2: Functional ROIs



Functional ROIs obtained from the merger of activation clusters over subjects and TE. Figures were created with MRIcron, template ch2better.nii.gz. The x, y, z - coordinates listed below correspond to the position of the sagittal, coronal and axial sections respectively.

References

1. Matthews, P.M., G.D. Honey, and E.T. Bullmore, *Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice.* Nat Rev Neurosci, 2006. **7**(9): p. 732-44.
2. Ogawa, S., et al., *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. **87**(24): p. 9868-72.
3. Buxton, R.B., *Dynamic models of BOLD contrast.* Neuroimage, 2012. **62**(2): p. 953-61.
4. Behzadi, Y. and T.T. Liu, *An arteriolar compliance model of the cerebral blood flow response to neural stimulus.* Neuroimage, 2005. **25**(4): p. 1100-11.
5. Harrison, R.V., et al., *Blood capillary distribution correlates with hemodynamic-based functional imaging in cerebral cortex.* Cereb Cortex, 2002. **12**(3): p. 225-33.
6. Lecrux, C. and E. Hamel, *The neurovascular unit in brain function and disease.* Acta Physiol (Oxf), 2011. **203**(1): p. 47-59.
7. Prodoehl, J., et al., *Blood oxygenation level-dependent activation in basal ganglia nuclei relates to specific symptoms in de novo Parkinson's disease.* Mov Disord, 2010. **25**(13): p. 2035-43.
8. D'Esposito, M., L.Y. Deouell, and A. Gazzaley, *Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging.* Nat Rev Neurosci, 2003. **4**(11): p. 863-72.
9. Logothetis, N.K., *What we can do and what we cannot do with fMRI.* Nature, 2008. **453**(7197): p. 869-78.
10. Gaxiola-Valdez, I. and B.G. Goodyear, *Origins of intersubject variability of blood oxygenation level dependent and arterial spin labeling fMRI: implications for quantification of brain activity.* Magn Reson Imaging, 2012. **30**(10): p. 1394-400.
11. Handwerker, D.A., J.M. Ollinger, and M. D'Esposito, *Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses.* Neuroimage, 2004. **21**(4): p. 1639-51.
12. Gati, J.S., et al., *Experimental determination of the BOLD field strength dependence in vessels and tissue.* Magn Reson Med, 1997. **38**(2): p. 296-302.
13. Turner, R., et al., *Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxygenation contrast EPI.* Magn Reson Med, 1993. **29**(2): p. 277-9.
14. Lee, J.N., et al., *Reliability of fMRI motor tasks in structures of the corticostriatal circuitry: implications for future studies and circuit function.* Neuroimage, 2010. **49**(2): p. 1282-8.
15. Scholz, V.H., et al., *Laterality, somatotopy and reproducibility of the basal ganglia and motor cortex during motor tasks.* Brain Res, 2000. **879**(1-2): p. 204-15.
16. Hlustik, P., et al., *Somatotopy in human primary motor and somatosensory hand representations revisited.* Cereb Cortex, 2001. **11**(4): p. 312-21.
17. Rao, S.M., et al., *Functional magnetic resonance imaging of complex human movements.* Neurology, 1993. **43**(11): p. 2311-8.
18. Wexler, B.E., et al., *An fMRI study of the human cortical motor system response to increasing functional demands.* Magn Reson Imaging, 1997. **15**(4): p. 385-96.
19. Haslinger, B., et al., *Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa.* Brain, 2001. **124**(Pt 3): p. 558-70.
20. Sabatini, U., et al., *Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study.* Brain, 2000. **123 (Pt 2)**: p. 394-403.
21. Triantafyllou, C., J.R. Polimeni, and L.L. Wald, *Physiological noise and signal-to-noise ratio in fMRI with multi-channel array coils.* Neuroimage, 2011. **55**(2): p. 597-606.
22. Ances, B.M., et al., *Regional differences in the coupling of cerebral blood flow and oxygen metabolism changes in response to activation: implications for BOLD-fMRI.* Neuroimage, 2008. **39**(4): p. 1510-21.
23. Nonaka, H., et al., *The fundamental architecture of the microvasculature of the basal ganglia and changes in senility.* Neuropathology, 1998. **18**: p. 47-54.

24. Reina-De La Torre, F., A. Rodriguez-Baeza, and J. Sahuquillo-Barris, *Morphological characteristics and distribution pattern of the arterial vessels in human cerebral cortex: a scanning electron microscope study.* Anat Rec, 1998. **251**(1): p. 87-96.
25. Hallgren, B. and P. Sourander, *The effect of age on the nonhaem iron in the human brain.* J Neurochem, 1958. **3**: p. 41-51.
26. Xu, X., Q. Wang, and M. Zhang, *Age, gender, and hemispheric differences in iron deposition in the human brain: an in vivo MRI study.* Neuroimage, 2008. **40**(1): p. 35-42.
27. Gelman, N., et al., *MR imaging of human brain at 3.0 T: preliminary report on transverse relaxation rates and relation to estimated iron content.* Radiology, 1999. **210**(3): p. 759-67.
28. Ojemann, J.G., et al., *Anatomic localization and quantitative analysis of gradient refocused echo-planar fMRI susceptibility artifacts.* Neuroimage, 1997. **6**(3): p. 156-67.
29. Menon, R.S., et al., *Tesla gradient recalled echo characteristics of photic stimulation-induced signal changes in the human primary visual cortex.* Magn Reson Med, 1993. **30**(3): p. 380-6.
30. Van Gelderen, P., et al., *Optimal T2* weighting for BOLD type functional MRI of the human brain.* Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.), 1994. **106**(7): p. 1617-1624.
31. Ulla, M., et al., *Is r2* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease? A longitudinal follow-up.* PLoS One, 2013. **8**(3): p. e57904.
32. Rao, S.M., et al., *Relationship between finger movement rate and functional magnetic resonance signal change in human primary motor cortex.* J Cereb Blood Flow Metab, 1996. **16**(6): p. 1250-4.
33. Alexander, G.E., M.R. DeLong, and P.L. Strick, *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex.* Annu Rev Neurosci, 1986. **9**: p. 357-81.
34. Tzourio-Mazoyer, N., et al., *Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain.* Neuroimage, 2002. **15**(1): p. 273-89.
35. Brett, M., et al., *Region of interest analysis using an SPM toolbox.* Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2–6, 2002, Sendai, Japan (available on CD-ROM in Neuroimage 2002, 16, No 2). 2002.
36. Holden, A., et al., *Basal ganglia activation in Parkinson's disease.* Parkinsonism Relat Disord, 2006. **12**(2): p. 73-7.
37. Friston, K.J., A.P. Holmes, and K.J. Worsley, *How many subjects constitute a study?* Neuroimage, 1999. **10**(1): p. 1-5.
38. Bright, M.G., et al., *Characterization of regional heterogeneity in cerebrovascular reactivity dynamics using novel hypocapnia task and BOLD fMRI.* Neuroimage, 2009. **48**(1): p. 166-75.
39. Davis, T.L., et al., *Calibrated functional MRI: mapping the dynamics of oxidative metabolism.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(4): p. 1834-9.
40. Purves, M.J., *The physiology of cerebral circulation (Monographs of the Physiological Society).* Cambridge University Press, 1972.
41. Blockley, N.P., V.E. Griffeth, and R.B. Buxton, *A general analysis of calibrated BOLD methodology for measuring CMRO2 responses: comparison of a new approach with existing methods.* Neuroimage, 2012. **60**(1): p. 279-89.
42. Posse, S., *Multi-echo acquisition.* Neuroimage, 2012. **62**(2): p. 665-71.
43. Kruger, G. and G.H. Glover, *Physiological noise in oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging.* Magn Reson Med, 2001. **46**(4): p. 631-7.
44. Kruger, G., A. Kastrup, and G.H. Glover, *Neuroimaging at 1.5 T and 3.0 T: comparison of oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging.* Magn Reson Med, 2001. **45**(4): p. 595-604.
45. Triantafyllou, C., et al., *Comparison of physiological noise at 1.5 T, 3 T and 7 T and optimization of fMRI acquisition parameters.* Neuroimage, 2005. **26**(1): p. 243-50.
46. Bodurka, J., et al., *Mapping the MRI voxel volume in which thermal noise matches physiological noise--implications for fMRI.* Neuroimage, 2007. **34**(2): p. 542-9.
47. Parrish, T.B., et al., *Impact of signal-to-noise on functional MRI.* Magn Reson Med, 2000. **44**(6): p. 925-32.
48. Poldrack, R.A., *Region of interest analysis for fMRI.* Soc Cogn Affect Neurosci, 2007. **2**(1): p. 67-70.

49. Triantafyllou, C., L.L. Wald, and R.D. Hoge, *Echo-time and field strength dependence of BOLD reactivity in veins and parenchyma using flow-normalized hypercapnic manipulation.* PLoS One, 2011. **6**(9): p. e24519.
50. Evans, A.C., et al., *Brain templates and atlases.* Neuroimage, 2012. **62**(2): p. 911-22.
51. Prodoehl, J., et al., *Region of interest template for the human basal ganglia: comparing EPI and standardized space approaches.* Neuroimage, 2008. **39**(3): p. 956-65.

Conclusions générales

Dans notre équipe de recherche, nous travaillons depuis plusieurs années à la compréhension des troubles neuropsychiatriques de la maladie de Parkinson. Dans ce cadre, et à titre personnel, j'ai déjà publié deux articles sur les complications maniaques de la stimulation cérébrale profonde, avec de l'imagerie fonctionnelle en PET O_2^{15}, en collaboration avec le CERMEP de Lyon (articles en annexe). Le PET a du être choisi en raison de la présence des électrodes de stimulation cérébrale profonde chez les patients, néanmoins cette technique offre une moindre résolution temporelle et spatiale par rapport à l'IRMf. Dans la poursuite des nos objectifs nous avons donc souhaité développer l'IRMf, actuellement examen d'imagerie fonctionnelle de référence chez l'homme, et utilisable localement. C'est ainsi que j'ai débuté ma thèse en m'appuyant sur les compétences d'une équipe de l'INRA en méthodologie IRM appliquée à l'étude du système nerveux central. L'idée générale était de comprendre les difficultés rencontrées pour l'étude fonctionnelle des ganglions de la base, structures d'intérêt dans la maladie de Parkinson. Nous avons dans un premier temps choisi de nous intéresser aux propriétés magnétiques de ces structures au travers du T_2*, temps de relaxation dont l'influence est majeure sur les activations mesurées en BOLD. Nous avons préalablement mesuré le T_2* dans le GB et le cortex de patients atteints de MP et de sujets contrôle. Nous avons ainsi confirmé l'hétérogénéité de ce paramètre dans les différentes structures, hétérogénéité en grande partie liée à des différences de concentration en fer. Nous avons également confirmé les différences de T_2* (et donc de charge de fer) dans la SN entre patients et contrôle. Enfin, nous avons conduit le premier suivi longitudinal T_2* (R_2*) dans nos deux populations, et montré l'intérêt de l'évolution de ce paramètre (ΔR_2*) en tant que biomarqueur de la MP. En perspective de ce premier travail, nous avons comme projet de réaliser un suivi de cohorte sur 1 an à grande échelle (étude multicentrique, IRM 3T, 160 patients), afin d'étudier le ΔR_2* en fonction de la durée d'évolution, et de corréler ce paramètre à des facteurs cliniques moteurs et non-moteurs.

Ce premier travail a de nombreuses répercussions sur l'étude fonctionnelle des ganglions de la base par IRMf BOLD. D'abord l'hétérogénéité du T_2* entre les différentes structures, y compris au sein des GB, rend impossible d'optimiser le TE de manière idéale, sauf a utiliser des techniques multi-écho. Pour autant, et sans doute en raison de l'importante variabilité

individuelle par rapport au faible niveau d'activation, notre travail méthodologique a montré que le choix du TE n'avait finalement que peu d'impact sur la capacité de détection des activations au niveau des GB. Finalement, et dans un but de caractérisation des atteintes à l'échelle individuelle, c'est moins la détection que la quantification de l'activité neuronale au sein de la boucle motrice qui présente un intérêt. Notre second travail est une étape nécessaire qui propose une stratégie de mesure basée sur l'utilisation de ROIs. Elle permet de mesurer l'activité neuronale de manière individuelle en faisant correspondre autant que possible la région d'analyse aux territoires activés. Nous montrons d'ailleurs que le volume de ces territoires est très inférieur à celui des régions anatomiques données par les atlas disponibles. *In fine* il est bien connu que l'activité mesurée, même de manière optimisée, ne reflète pas seulement l'activité neuronale mais la manière dont la tâche est réalisée et un ensemble de paramètres physiologiques sujet dépendants. Or nos résultats suggèrent que la normalisation par l'activité du cortex moteur est une piste intéressante, permettant de s'affranchir en partie des calibrations extrêmement délicates à mettre en œuvre sur des malades.

D'autres améliorations sont encore possibles. Nous avons vu dans la partie bibliographique que détection et mesure d'activité reposent sur une modélisation préalable de l'évolution du signal. La qualité du résultat dépend donc de l'adéquation entre le modèle de réponse hémodynamique utilisé par la GLM (HRF canonique) et la réponse individuelle du sujet (HRF individuelle). Or des études réalisées chez des sujets jeunes montrent qu'il existe des différences d'HRF entre le cortex et les GB, temporellement et en amplitude. Nous avons recueilli des données, non présentées dans cette thèse, pour étudier cette problématique et notamment étudier le rôle potentiel du vieillissement, facteur à prendre en compte chez les patients atteints de MP. Nous avons ainsi réalisé un protocole d'IRMf afin de mesurer la HRF suite à une stimulation motrice impulsionnelle (protocole événementiel) chez un groupe de sujets jeunes et groupe de sujets âgés. Nos premiers résultats semblent confirmer une réponse hémodynamique plus précoce et de moindre amplitude, avec chez les sujets âgés, des réponses encore moindres, mais sans décalage temporel. Il semble par ailleurs exister des différences entre la circulation antérieure (putamen et pallidum) et postérieure (thalamus).

Dans le cadre de ce travail de thèse, j'ai compris la nécessité de prendre en compte tous les facteurs de variabilité inter et intraindividuelle. Pour maitriser cette variabilité, d'autres techniques IRM plus spécifiques, limitant le nombre de facteurs faisant varier la réponse BOLD, pourraient être utilisées comme la mesure directe du CBF (*Arterial Spin Labeling*).

Par ailleurs des méthodes de calibration utilisant des tests respiratoires permettent également la prise en compte de cette variabilité.

A titre personnel, cette thèse m'a permis de mettre en place l'ensemble de la procédure pour mesurer des activations au niveau des ganglions de la base, même à un niveau individuel. Ceci présente un intérêt pour le suivi individuel de la réponse à un traitement, dans la cadre de mon souhait de développer la pharmaco-IRMf. En effet, mon projet est maintenant d'utiliser ces compétences pour explorer les troubles cognitifs associés aux addictions comportementales dans la MP, en étudiant le rôle des traitements dopaminergiques. C'est dans cette optique que je vais partir, dans le cadre d'un stage postdoctoral, dans une équipe canadienne ayant une grande expérience dans les paradigmes cognitifs appliqués aux addictions.

Références bibliographiques

Aarsland, D., J. P. Larsen, et al. (1999). "Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry 67(4): 492-6.

Aarsland, D., K. Andersen, et al. (2003). "Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study." Arch Neurol 60(3): 387-92.

Adler, C. H. (2011). "Premotor symptoms and early diagnosis of Parkinson's disease." Int J Neurosci 121 Suppl 2: 3-8.

Aguirre, G. K., E. Zarahn, et al. (1998). "The variability of human, BOLD hemodynamic responses." Neuroimage 8(4): 360-9.

Ahlskog, J. E. (2011). "Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease?" Neurology 77(3): 288-94.

Albanese, A., M. C. Altavista, et al. (1986). "Organization of central nervous system dopaminergic pathways." J Neural Transm Suppl 22: 3-17.

Albin, R. L., A. B. Young, et al. (1989). "The functional anatomy of basal ganglia disorders." Trends Neurosci 12(10): 366-75.

Alexander, G. E., M. R. DeLong, et al. (1986). "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." Annu Rev Neurosci 9: 357-81.

Amaro, E., Jr. and G. J. Barker (2006). "Study design in fMRI: basic principles." Brain Cogn 60(3): 220-32.

Ances, B. M., O. Leontiev, et al. (2008). "Regional differences in the coupling of cerebral blood flow and oxygen metabolism changes in response to activation: implications for BOLD-fMRI." Neuroimage 39(4): 1510-21.

Ances, B., F. Vaida, et al. (2011). "Test-retest stability of calibrated BOLD-fMRI in HIV- and HIV+ subjects." Neuroimage 54(3): 2156-62.

Andersen, J. K. (2003). "Paraquat and iron exposure as possible synergistic environmental risk factors in Parkinson's disease." Neurotox Res 5(5): 307-13.

Attwell, D. and S. B. Laughlin (2001). "An energy budget for signaling in the grey matter of the brain." J Cereb Blood Flow Metab 21(10): 1133-45.

Bandettini, P. A. and E. C. Wong (1997). "Magnetic resonance imaging of human brain function. Principles, practicalities, and possibilities." Neurosurg Clin N Am 8(3): 345-71.

Bandettini, P. A., A. Jesmanowicz, et al. (1993). "Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain." Magn Reson Med 30(2): 161-73.

Bandettini, P. A., E. C. Wong, et al. (1992). "Time course EPI of human brain function during task activation." Magn Reson Med 25(2): 390-7.

Bannier, S., J. L. Berdague, et al. (2012). "Prevalence and phenomenology of olfactory hallucinations in Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry 83(10): 1019-21.

Barone, P., A. Antonini, et al. (2009). "The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease." Mov Disord 24(11): 1641-9.

Barone, P., D. Aarsland, et al. (2011). "Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease." Mov Disord 26(14): 2483-95.

Barone, P., W. Poewe, et al. (2010). "Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." Lancet Neurol 9(6): 573-80.

Baudrexel, S., L. Nurnberger, et al. (2010). "Quantitative mapping of T1 and T2* discloses nigral and brainstem pathology in early Parkinson's disease." Neuroimage 51(2): 512-20.

Behnke, S., U. Schroeder, et al. (2009). "Hyperechogenicity of the substantia nigra in healthy controls is related to MRI changes and to neuronal loss as determined by F-Dopa PET." Neuroimage 47(4): 1237-43.

Behzadi, Y. and T. T. Liu (2005). "An arteriolar compliance model of the cerebral blood flow response to neural stimulus." Neuroimage 25(4): 1100-11.

Belliveau, J. W., D. N. Kennedy, Jr., et al. (1991). "Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging." Science 254(5032): 716-9.

Benabid, A. L., P. Pollak, et al. (1987). "Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease." Appl Neurophysiol 50(1-6): 344-6.

Benarroch, E. E. (2009). "Brain iron homeostasis and neurodegenerative disease." Neurology 72(16): 1436-40.

Bennett, C. M., G. L. Wolford, et al. (2009). "The principled control of false positives in neuroimaging." Soc Cogn Affect Neurosci 4(4): 417-22.

Berg, D., K. Marek, et al. (2012). "Defining at-risk populations for Parkinson's disease: lessons from ongoing studies." Mov Disord 27(5): 656-65.

Bevan, M. D. and J. P. Bolam (1995). "Cholinergic, GABAergic, and glutamate-enriched inputs from the mesopontine tegmentum to the subthalamic nucleus in the rat." J Neurosci 15(11): 7105-20.

Bevan, M. D., P. J. Magill, et al. (2002). "Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network." Trends Neurosci 25(10): 525-31.

Biggins, C. A., J. L. Boyd, et al. (1992). "A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry 55(7): 566-71.

Biswal, B., F. Z. Yetkin, et al. (1995). "Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI." Magn Reson Med 34(4): 537-41.

Bloch, F., W. W. Hansen, et al. (1946). "The nuclear induction experiment." Phys. Rev. 70: 474-485.

Bonifati, V., E. Fabrizio, et al. (1995). "Familial Parkinson's disease: a clinical genetic analysis." Can J Neurol Sci 22(4): 272-9.

Boxerman, J. L., L. M. Hamberg, et al. (1995). "MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations." Magn Reson Med 34(4): 555-66.

Braak, H., J. R. Bohl, et al. (2006). "Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered." Mov Disord 21(12): 2042-51.

Braak, H., K. Del Tredici, et al. (2003). "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease." Neurobiol Aging 24(2): 197-211.

Bright, M. G., D. P. Bulte, et al. (2009). "Characterization of regional heterogeneity in cerebrovascular reactivity dynamics using novel hypocapnia task and BOLD fMRI." Neuroimage 48(1): 166-75.

Bronstein, J. M., A. DeSalles, et al. (1999). "Stereotactic pallidotomy in the treatment of Parkinson disease: an expert opinion." Arch Neurol 56(9): 1064-9.

Broussolle, E., G. Defuentes, et al. (1997). "[Incidence and clinical profile of familial forms of Parkinson's disease. A study of 428 index-cases from a department of neurology]." Rev Neurol (Paris) 153(6-7): 406-11.

Buhmann, C., V. Glauche, et al. (2003). "Pharmacologically modulated fMRI--cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients." Brain 126(Pt 2): 451-61.

Burke, R. E., W. T. Dauer, et al. (2008). "A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease." Ann Neurol 64(5): 485-91.

Buxton, R. B. (2012). "Dynamic models of BOLD contrast." Neuroimage 62(2): 953-61.

Buxton, R. B. and L. R. Frank (1997). "A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation." J Cereb Blood Flow Metab 17(1): 64-72.

Buxton, R. B., E. C. Wong, et al. (1998). "Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model." Magn Reson Med 39(6): 855-64.

Calne, D. B., B. J. Snow, et al. (1992). "Criteria for diagnosing Parkinson's disease." Ann Neurol 32 Suppl: S125-7.

Carlsson, A., M. Lindqvist, et al. (1958). "On the presence of 3-hydroxytyramine in brain." Science 127(3296): 471.

Carmignoto, G. and M. Gomez-Gonzalo (2010). "The contribution of astrocyte signalling to neurovascular coupling." Brain Res Rev 63(1-2): 138-48.

Castle, M., M. S. Aymerich, et al. (2005). "Thalamic innervation of the direct and indirect basal ganglia pathways in the rat: Ipsi- and contralateral projections." J Comp Neurol 483(2): 143-53.

Castrioto, A., A. M. Lozano, et al. (2011). "Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation." Arch Neurol 68(12): 1550-6.

Catalan, M. J., M. Honda, et al. (1998). "The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study." Brain 121 (Pt 2): 253-64.

Cauli, B. and E. Hamel (2010). "Revisiting the role of neurons in neurovascular coupling." Front Neuroenergetics 2: 9.

Ceballos-Baumann, A. O. (2003). "Functional imaging in Parkinson's disease: activation studies with PET, fMRI and SPECT." J Neurol 250 Suppl 1: I15-23.

Chen, H., X. Huang, et al. (2010). "Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease." Neurology 74(11): 878-84.

Cohen, E. R., K. Ugurbil, et al. (2002). "Effect of basal conditions on the magnitude and dynamics of the blood oxygenation level-dependent fMRI response." J Cereb Blood Flow Metab 22(9): 1042-53.

Comella, C. L., G. T. Stebbins, et al. (1994). "Physical therapy and Parkinson's disease: a controlled clinical trial." Neurology 44(3 Pt 1): 376-8.

Connor, J. R., K. L. Boeshore, et al. (1994). "Isoforms of ferritin have a specific cellular distribution in the brain." J Neurosci Res 37(4): 461-5.

Cooper, O., P. Hallett, et al. (2012). "Using stem cells and iPS cells to discover new treatments for Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord 18 Suppl 1: S14-6.

Costa, J., N. Lunet, et al. (2010). "Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies." J Alzheimers Dis 20 Suppl 1: S221-38.

Cotzias, G. C., P. S. Papavasiliou, et al. (1969). "Modification of Parkinsonism--chronic treatment with L-dopa." N Engl J Med 280(7): 337-45.

Courty, E., F. Durif, et al. (1997). "Psychiatric and sexual disorders induced by apomorphine in Parkinson's disease." Clin Neuropharmacol 20(2): 140-7.

Damadian, R. (1971). "Tumor detection by nuclear magnetic resonance." Science 171(3976): 1151-3.

DATATOP (1989). "DATATOP: a multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease. Parkinson Study Group." Arch Neurol 46(10): 1052-60.

Dauer, W. and S. Przedborski (2003). "Parkinson's disease: mechanisms and models." Neuron 39(6): 889-909.

Davis, T. L., K. K. Kwong, et al. (1998). "Calibrated functional MRI: mapping the dynamics of oxidative metabolism." Proc Natl Acad Sci U S A 95(4): 1834-9.

de Lau, L. M. and M. M. Breteler (2006). "Epidemiology of Parkinson's disease." Lancet Neurol 5(6): 525-35.

de Rijk, M. C., C. Tzourio, et al. (1997). "Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry 62(1): 10-5.

de Rijk, M. C., M. M. Breteler, et al. (1995). "Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study." Neurology 45(12): 2143-6.

Deichmann, R., O. Josephs, et al. (2002). "Compensation of susceptibility-induced BOLD sensitivity losses in echo-planar fMRI imaging." Neuroimage 15(1): 120-35.

D'Esposito, M., L. Y. Deouell, et al. (2003). "Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging." Nat Rev Neurosci 4(11): 863-72.

Deuschl, G., C. Schade-Brittinger, et al. (2006). "A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease." N Engl J Med 355(9): 896-908.

Devor, A., S. Sakadzic, et al. (2011). ""Overshoot" of O(2) is required to maintain baseline tissue oxygenation at locations distal to blood vessels." J Neurosci 31(38): 13676-81.

Dexter, D. T., A. Carayon, et al. (1991). "Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia." Brain 114 (Pt 4): 1953-75.

Dickson, J. D., T. W. Ash, et al. (2011). "Quantitative phenomenological model of the BOLD contrast mechanism." J Magn Reson 212(1): 17-25.

Diederich, N. J. and D. J. McIntyre (2012). "Sleep disorders in Parkinson's disease: many causes, few therapeutic options." J Neurol Sci 314(1-2): 12-9.

Dirnberger, G., C. D. Frith, et al. (2005). "Executive dysfunction in Parkinson's disease is associated with altered pallidal-frontal processing." Neuroimage 25(2): 588-99.

Dissanayaka, N. N., A. Sellbach, et al. (2010). "Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors." Mov Disord 25(7): 838-45.

Donahue, M. J., H. Hoogduin, et al. (2011). "Blood oxygenation level-dependent (BOLD) total and extravascular signal changes and DeltaR2* in human visual cortex at 1.5, 3.0 and 7.0 T." NMR Biomed 24(1): 25-34.

Durif, F., B. Debilly, et al. (2004). "Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study." Neurology 62(3): 381-8.

Duvoisin, R. C. and W. G. Johnson (1992). "Hereditary Lewy-body parkinsonism and evidence for a genetic etiology of Parkinson's disease." Brain Pathol 2(4): 309-20.

Elsworth, J. D. and R. H. Roth (1997). "Dopamine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease." Exp Neurol 144(1): 4-9.

Emre, M., D. Aarsland, et al. (2004). "Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease." N Engl J Med 351(24): 2509-18.

Emre, M., D. Aarsland, et al. (2007). "Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease." Mov Disord 22(12): 1689-707; quiz 1837.

Emre, M., M. Tsolaki, et al. (2010). "Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." Lancet Neurol 9(10): 969-77.

Erhardt, E. B., S. Rachakonda, et al. (2011). "Comparison of multi-subject ICA methods for analysis of fMRI data." Hum Brain Mapp 32(12): 2075-95.

Esselink, R. A., R. M. de Bie, et al. (2004). "Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD: a randomized trial." Neurology 62(2): 201-7.

Evans, A. C., A. L. Janke, et al. (2012). "Brain templates and atlases." Neuroimage 62(2): 911-22.

Evans, A. H., A. P. Strafella, et al. (2009). "Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease." Mov Disord 24(11): 1561-70.

Evans, J. R., S. L. Mason, et al. (2011). "The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort." J Neurol Neurosurg Psychiatry 82(10): 1112-8.

Fahn, S. (1989). "The history of parkinsonism." Mov Disord 4 Suppl 1: S2-10.

Fahn, S. and R. L. Elton, and Members of the UPDRS development committee. (1987). Recent Developments in Parkinson's Disease. Florham Park (NJ), Macmillan Healthcare Information.

Fasano, A., A. Barra, et al. (2008). "Cocaine addiction: from habits to stereotypical-repetitive behaviors and punding." Drug Alcohol Depend 96(1-2): 178-82.

Fasano, M., B. Bergamasco, et al. (2006). "Modifications of the iron-neuromelanin system in Parkinson's disease." J Neurochem 96(4): 909-16.

Fenelon, G. and G. Alves (2010). "Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease." J Neurol Sci 289(1-2): 12-7.

Fera, F., M. N. Yongbi, et al. (2004). "EPI-BOLD fMRI of human motor cortex at 1.5 T and 3.0 T: sensitivity dependence on echo time and acquisition bandwidth." J Magn Reson Imaging 19(1): 19-26.

Finger, S. (1994). "Origins of neuroscience. A history of explorations into brain function." Oxford University Press, New York.

Fox, P. T. and M. E. Raichle (1986). "Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects." Proc Natl Acad Sci U S A 83(4): 1140-4.

Fox, P. T., M. E. Raichle, et al. (1988). "Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity." Science 241(4864): 462-4.

Fox, S. H., R. Katzenschlager, et al. (2011). "The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease." Mov Disord 26 Suppl 3: S2-41.

Frackowiak, R. S. J., K. J. Friston, et al. (1997). "Human Brain Function." Academic Press USA.

Friston, K. J., A. P. Holmes, et al. (1995). "Analysis of fMRI time-series revisited." Neuroimage 2(1): 45-53.

Friston, K. J., O. Josephs, et al. (1998). "Nonlinear event-related responses in fMRI." Magn Reson Med 39(1): 41-52.

Friston, K. J., P. Fletcher, et al. (1998). "Event-related fMRI: characterizing differential responses." Neuroimage 7(1): 30-40.

Gagne, J. J. and M. C. Power (2010). "Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis." Neurology 74(12): 995-1002.

Gao, X., A. Cassidy, et al. (2012). "Habitual intake of dietary flavonoids and risk of Parkinson disease." Neurology 78(15): 1138-45.

Garcia Ruiz, P. J. (2004). "[Prehistory of Parkinson's disease]." Neurologia 19(10): 735-7.

Garcia-Ruiz, P. J. (1996). "[Biblical neurology]." Rev Neurol 24(129): 580-1.

Gati, J. S., R. S. Menon, et al. (1997). "Experimental determination of the BOLD field strength dependence in vessels and tissue." Magn Reson Med 38(2): 296-302.

Gauntlett-Gilbert, J. and V. J. Brown (1998). "Reaction time deficits and Parkinson's disease." Neurosci Biobehav Rev 22(6): 865-81.

Gelb, D. J., E. Oliver, et al. (1999). "Diagnostic criteria for Parkinson disease." Arch Neurol 56(1): 33-9.

Gelman, N., J. M. Gorell, et al. (1999). "MR imaging of human brain at 3.0 T: preliminary report on transverse relaxation rates and relation to estimated iron content." Radiology 210(3): 759-67.

Gerlach, M., K. L. Double, et al. (2006). "Potential sources of increased iron in the substantia nigra of parkinsonian patients." J Neural Transm Suppl(70): 133-42.

Gevins, A., J. Le, et al. (1994). "High resolution EEG: 124-channel recording, spatial deblurring and MRI integration methods." Electroencephalogr Clin Neurophysiol 90(5): 337-58.

Giladi, N., D. McMahon, et al. (1992). "Motor blocks in Parkinson's disease." Neurology 42(2): 333-9.

Gill, S. S. and P. Heywood (1997). "Bilateral dorsolateral subthalamotomy for advanced Parkinson's disease." Lancet 350(9086): 1224.

Gill, S. S., N. K. Patel, et al. (2003). "Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease." Nat Med 9(5): 589-95.

Giovannoni, G., J. D. O'Sullivan, et al. (2000). "Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies." J Neurol Neurosurg Psychiatry 68(4): 423-8.

Girault, J. A. and P. Greengard (2004). "The neurobiology of dopamine signaling." Arch Neurol 61(5): 641-4.

Glover, G. H. and A. T. Lee (1995). "Motion artifacts in fMRI: comparison of 2DFT with PR and spiral scan methods." Magn Reson Med 33(5): 624-35.

Goetz, C. G. (2010). "[Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): a new scale for the evaluation of Parkinson's disease]." Rev Neurol (Paris) 166(1): 1-4.

Goetz, C. G., G. T. Stebbins, 3rd, et al. (1991). "United Parkinson Foundation Neurotransplantation Registry on adrenal medullary transplants: presurgical, and 1- and 2-year follow-up." Neurology 41(11): 1719-22.

Gorno-Tempini, M. L., C. Hutton, et al. (2002). "Echo time dependence of BOLD contrast and susceptibility artifacts." Neuroimage 15(1): 136-42.

Gowers, W. R. (1888). "Diseases of the nervous system." Philadelphia: P. Blakiston.

Graham, J. M., M. N. Paley, et al. (2000). "Brain iron deposition in Parkinson's disease imaged using the PRIME magnetic resonance sequence." Brain 123 Pt 12: 2423-31.

Griffeth, V. E. and R. B. Buxton (2011). "A theoretical framework for estimating cerebral oxygen metabolism changes using the calibrated-BOLD method: modeling the effects of blood volume distribution, hematocrit, oxygen extraction fraction, and tissue signal properties on the BOLD signal." Neuroimage 58(1): 198-212.

Guridi, J. and A. M. Lozano (1997). "A brief history of pallidotomy." Neurosurgery 41(5): 1169-80; discussion 1180-3.

Haber, S. N. (2003). "The primate basal ganglia: parallel and integrative networks." J Chem Neuroanat 26(4): 317-30.

Haber, S. N. and B. Knutson (2010). "The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging." Neuropsychopharmacology 35(1): 4-26.

Haber, S. N., K. S. Kim, et al. (2006). "Reward-related cortical inputs define a large striatal region in primates that interface with associative cortical connections, providing a substrate for incentive-based learning." J Neurosci 26(32): 8368-76.

Hallett, M. and I. Litvan (1999). "Evaluation of surgery for Parkinson's disease: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. The Task Force on Surgery for Parkinson's Disease." Neurology 53(9): 1910-21.

Hallgren, B. and P. Sourander (1958). "The effect of age on the nonhaem iron in the human brain." J Neurochem 3: 41-51.

Halliday, G., A. Lees, et al. (2011). "Milestones in Parkinson's disease--clinical and pathologic features." Mov Disord 26(6): 1015-21.

Hammond, C., H. Bergman, et al. (2007). "Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments." Trends Neurosci 30(7): 357-64.

Handwerker, D. A., J. M. Ollinger, et al. (2004). "Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses." Neuroimage 21(4): 1639-51.

Hari, R. and O. V. Lounasmaa (1989). "Recording and interpretation of cerebral magnetic fields." Science 244(4903): 432-6.

Hariz, M. I. and A. A. De Salles (1997). "The side-effects and complications of posteroventral pallidotomy." Acta Neurochir Suppl 68: 42-8.

Harrington, D. L., S. M. Rao, et al. (2000). "Specialized neural systems underlying representations of sequential movements." J Cogn Neurosci 12(1): 56-77.

Harrison, R. V., N. Harel, et al. (2002). "Blood capillary distribution correlates with hemodynamic-based functional imaging in cerebral cortex." Cereb Cortex 12(3): 225-33.

Haslinger, B., P. Erhard, et al. (2001). "Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa." Brain 124(Pt 3): 558-70.

Hauser, R. A. (2011). "Future treatments for Parkinson's disease: surfing the PD pipeline." Int J Neurosci 121 Suppl 2: 53-62.

He, Y., P. S. Thong, et al. (2003). "Dopaminergic cell death precedes iron elevation in MPTP-injected monkeys." Free Radic Biol Med 35(5): 540-7.

Heeger, D. J. and D. Ress (2002). "What does fMRI tell us about neuronal activity?" Nat Rev Neurosci 3(2): 142-51.

Heimer, L. and G. W. Van Hoesen (2006). "The limbic lobe and its output channels: implications for emotional functions and adaptive behavior." Neurosci Biobehav Rev 30(2): 126-47.

Hernan, M. A., B. Takkouche, et al. (2002). "A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease." Ann Neurol 52(3): 276-84.

Herscovitch, P., J. Markham, et al. (1983). "Brain blood flow measured with intravenous H2(15)O. I. Theory and error analysis." J Nucl Med 24(9): 782-9.

Hirsch, E. C. and S. Hunot (2009). "Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection?" Lancet Neurol 8(4): 382-97.

Hirsch, E. C., S. Hunot, et al. (2005). "Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord 11 Suppl 1: S9-S15.

Hlustik, P., A. Solodkin, et al. (2001). "Somatotopy in human primary motor and somatosensory hand representations revisited." Cereb Cortex 11(4): 312-21.

Hoehn, M. M. and M. D. Yahr (1967). "Parkinsonism: onset, progression and mortality." Neurology 17(5): 427-42.

Hoge, R. D. (2012). "Calibrated FMRI." Neuroimage 62(2): 930-7.

Holden, A., A. Wilman, et al. (2006). "Basal ganglia activation in Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord 12(2): 73-7.

Holden, C. (2010). "Psychiatry. Behavioral addictions debut in proposed DSM-V." Science 327(5968): 935.

Holdorff, B., E. S. A. M. Rodrigues, et al. (2013). "Centenary of Lewy bodies (1912-2012)." J Neural Transm 120(4): 509-16.

Hornykiewicz, O. (1998). "Biochemical aspects of Parkinson's disease." Neurology 51(2 Suppl 2): S2-9.

Hughes, A. J., S. E. Daniel, et al. (1992). "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." J Neurol Neurosurg Psychiatry 55(3): 181-4.

Hyder, F., D. L. Rothman, et al. (2002). "Total neuroenergetics support localized brain activity: implications for the interpretation of fMRI." Proc Natl Acad Sci U S A 99(16): 10771-6.

Iannetti, G. D. and R. G. Wise (2007). "BOLD functional MRI in disease and pharmacological studies: room for improvement?" Magn Reson Imaging 25(6): 978-88.

Ishihara, L. and C. Brayne (2006). "What is the evidence for a premorbid parkinsonian personality: a systematic review." Mov Disord 21(8): 1066-72.

Jankovic, J. (2005). "Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations." Mov Disord 20 Suppl 11: S11-6.

Jankovic, J. and A. S. Kapadia (2001). "Functional decline in Parkinson disease." Arch Neurol 58(10): 1611-5.

Jankovic, J., F. Cardoso, et al. (1995). "Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and other types of tremor." Neurosurgery 37(4): 680-6; discussion 686-7.

Jenkins, I. H., R. E. Passingham, et al. (1997). "The effect of movement frequency on cerebral activation: a positron emission tomography study." J Neurol Sci 151(2): 195-205.

Kaasinen, V., E. Nurmi, et al. (2001). "Personality traits and brain dopaminergic function in Parkinson's disease." Proc Natl Acad Sci U S A 98(23): 13272-7.

Kalisch, R., G. K. Elbel, et al. (2001). "Blood pressure changes induced by arterial blood withdrawal influence bold signal in anesthesized rats at 7 Tesla: implications for pharmacologic mri." Neuroimage 14(4): 891-8.

Keeney, P. M., J. Xie, et al. (2006). "Parkinson's disease brain mitochondrial complex I has oxidatively damaged subunits and is functionally impaired and misassembled." J Neurosci 26(19): 5256-64.

Kennan, R. P., J. Zhong, et al. (1994). "Intravascular susceptibility contrast mechanisms in tissues." Magn Reson Med 31(1): 9-21.

Kim, S. G. and S. Ogawa (2012). "Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals." J Cereb Blood Flow Metab 32(7): 1188-206.

Kiselev, V. G. and S. Posse (1999). "Analytical model of susceptibility-induced MR signal dephasing: effect of diffusion in a microvascular network." Magn Reson Med 41(3): 499-509.

Kleiner-Fisman, G., J. Herzog, et al. (2006). "Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes." Mov Disord 21 Suppl 14: S290-304.

Koehler, P. J. and A. Keyser (1997). "Tremor in Latin texts of Dutch physicians: 16th-18th centuries." Mov Disord 12(5): 798-806.

Kolomiets, B. P., J. M. Deniau, et al. (2003). "Basal ganglia and processing of cortical information: functional interactions between trans-striatal and trans-subthalamic circuits in the substantia nigra pars reticulata." Neuroscience 117(4): 931-8.

Kopietz, R., J. Albrecht, et al. (2009). "Echo time dependence of BOLD fMRI studies of the piriform cortex." Klin Neuroradiol 19(4): 275-82.

Kortekaas, R., K. L. Leenders, et al. (2005). "Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo." Ann Neurol 57(2): 176-9.

Kowianski, P., G. Lietzau, et al. (2013). "The astrocytic contribution to neurovascular coupling - Still more questions than answers?" Neurosci Res 75(3): 171-83.

Krainik, A., A. Maillet, et al. (2013). "Levodopa does not change cerebral vasoreactivity in Parkinson's disease." Mov Disord 28(4): 469-75.

Kruger, G. and G. H. Glover (2001). "Physiological noise in oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging." Magn Reson Med 46(4): 631-7.

Kundu, P., S. J. Inati, et al. (2012). "Differentiating BOLD and non-BOLD signals in fMRI time series using multi-echo EPI." Neuroimage 60(3): 1759-70.

Kwong, K. K., J. W. Belliveau, et al. (1992). "Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation." Proc Natl Acad Sci U S A 89(12): 5675-9.

Lai, E. C., J. Jankovic, et al. (2000). "Long-term efficacy of posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease." Neurology 55(8): 1218-22.

Laitinen, L. V., A. T. Bergenheim, et al. (1992). "Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease." J Neurosurg 76(1): 53-61.

Lane, R. D., S. R. Waldstein, et al. (2009). "The rebirth of neuroscience in psychosomatic medicine, Part I: historical context, methods, and relevant basic science." Psychosom Med 71(2): 117-34.

Lang, A. E. and A. M. Lozano (1998). "Parkinson's disease. First of two parts." N Engl J Med 339(15): 1044-53.

Lang, A. E. and A. M. Lozano (1998). "Parkinson's disease. Second of two parts." N Engl J Med 339(16): 1130-43.

Lang, A. E., S. Gill, et al. (2006). "Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease." Ann Neurol 59(3): 459-66.

Langston, J. W. and W. C. Koller (1991). "Preclinical detection of Parkinson's disease. The next frontier: presymptomatic detection. Introduction." Geriatrics 46 Suppl 1: 5-7.

Langston, J. W., P. Ballard, et al. (1983). "Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis." Science 219(4587): 979-80.

Lanska, D. J. (2010). "Chapter 33: the history of movement disorders." Handb Clin Neurol 95: 501-46.

Lauterbur, P. C. (1973). "Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973." Nature (242): 190 - 191

Le Bihan, D. (2012). "Diffusion, confusion and functional MRI." Neuroimage 62(2): 1131-6.

Lecrux, C. and E. Hamel (2013). "The neurovascular unit in brain function and disease." Acta Physiol (Oxf) 203(1): 47-59.

Lee, J. N., E. W. Hsu, et al. (2010). "Reliability of fMRI motor tasks in structures of the corticostriatal circuitry: implications for future studies and circuit function." Neuroimage 49(2): 1282-8.

Lees, A. J. (2007). "Unresolved issues relating to the shaking palsy on the celebration of James Parkinson's 250th birthday." Mov Disord 22 Suppl 17: S327-34.

Lehericy, S., E. Bardinet, et al. (2006). "Motor control in basal ganglia circuits using fMRI and brain atlas approaches." Cereb Cortex 16(2): 149-61.

Lehericy, S., H. Benali, et al. (2005). "Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning." Proc Natl Acad Sci U S A 102(35): 12566-71.

Lehericy, S., P. F. van de Moortele, et al. (1998). "Somatotopical organization of striatal activation during finger and toe movement: a 3-T functional magnetic resonance imaging study." Ann Neurol 44(3): 398-404.

Lemaire, J. J., F. Durif, et al. (1999). "Direct stereotactic MRI location in the globus pallidus for chronic stimulation in Parkinson's disease." Acta Neurochir (Wien) 141(7): 759-65; discussion 766.

Lesage, S. and A. Brice (2009). "Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors." Hum Mol Genet 18(R1): R48-59.

Levin, J. M., B. Frederick Bde, et al. (2001). "Influence of baseline hematocrit and hemodilution on BOLD fMRI activation." Magn Reson Imaging 19(8): 1055-62.

LeWitt, P. A. and D. C. Taylor (2008). "Protection against Parkinson's disease progression: clinical experience." Neurotherapeutics 5(2): 210-25.

LeWitt, P. A., A. R. Rezai, et al. (2011). "AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial." Lancet Neurol 10(4): 309-19.

Limousin, P., P. Krack, et al. (1998). "Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease." N Engl J Med 339(16): 1105-11.

Lindqvist, M. A. (2008). "The statistical analysis of fMRI data." Statistical Science 23(4): 439-464.

Liu, C. S., A. Miki, et al. (2006). "Spatial and temporal characteristics of physiological noise in fMRI at 3T." Acad Radiol 13(3): 313-23.

Liu, P., A. C. Hebrank, et al. (2012). "A comparison of physiologic modulators of fMRI signals." Hum Brain Mapp.

Liu, T. T., L. R. Frank, et al. (2001). "Detection power, estimation efficiency, and predictability in event-related fMRI." Neuroimage 13(4): 759-73.

Logothetis, N. K. (2008). "What we can do and what we cannot do with fMRI." Nature 453(7197): 869-78.

Logothetis, N. K., J. Pauls, et al. (2001). "Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal." Nature 412(6843): 150-7.

Lu, H., C. Zhao, et al. (2008). "Baseline blood oxygenation modulates response amplitude: Physiologic basis for intersubject variations in functional MRI signals." Magn Reson Med 60(2): 364-72.

Lynch-Day, M. A., K. Mao, et al. (2012). "The role of autophagy in Parkinson's disease." Cold Spring Harb Perspect Med 2(4): a009357.

Maldonado, R. (2003). "The neurobiology of addiction." J Neural Transm Suppl(66): 1-14.

Malonek, D. and A. Grinvald (1996). "Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping." Science 272(5261): 551-4.

Mandeville, J. B., J. J. Marota, et al. (1999). "Evidence of a cerebrovascular postarteriole windkessel with delayed compliance." J Cereb Blood Flow Metab 19(6): 679-89.

Mansfield, P. (1977). "Multi-planar image formation using NRM spin echoes." J. Phys. 10: L55.

Manyam, B. V. (1990). "Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": ancient Indian medical treatise." Mov Disord 5(1): 47-8.

Marchese, R., M. Diverio, et al. (2000). "The role of sensory cues in the rehabilitation of parkinsonian patients: a comparison of two physical therapy protocols." Mov Disord 15(5): 879-83.

Marder, K., M. X. Tang, et al. (1996). "Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study." Neurology 47(1): 155-60.

Marek, K. (2011). "The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI)." Prog Neurobiol 95(4): 629-35.

Marks, W. J., Jr., R. T. Bartus, et al. (2012). "Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial." Lancet Neurol 9(12): 1164-72.

Marras, C. and A. Lang (2008). "Invited article: changing concepts in Parkinson disease: moving beyond the decade of the brain." Neurology 70(21): 1996-2003.

Marsden, C. D. (1982). "The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture." Neurology 32(5): 514-39.

Marsden, C. D. and J. D. Parkes (1977). "Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease." Lancet 1(8007): 345-9.

Martin, W. R., M. Wieler, et al. (2008). "Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status." Neurology 70(16 Pt 2): 1411-7.

Martinez-Martin, P., C. Rodriguez-Blazquez, et al. (2013). "Expanded and independent validation of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)." J Neurol 260(1): 228-36.

Mayhew, J., D. Johnston, et al. (2000). "Spectroscopic analysis of neural activity in brain: increased oxygen consumption following activation of barrel cortex." Neuroimage 12(6): 664-75.

Mayhew, J., D. Johnston, et al. (2001). "Increased oxygen consumption following activation of brain: theoretical footnotes using spectroscopic data from barrel cortex." Neuroimage 13(6 Pt 1): 975-87.

Menon, R. S., S. Ogawa, et al. (1993). "Tesla gradient recalled echo characteristics of photic stimulation-induced signal changes in the human primary visual cortex." Magn Reson Med 30(3): 380-6.

Merello, M., E. Tenca, et al. (2008). "Prospective randomized 1-year follow-up comparison of bilateral subthalamotomy versus bilateral subthalamic stimulation and the combination of both in Parkinson's disease patients: a pilot study." Br J Neurosurg 22(3): 415-22.

Miezin, F. M., L. Maccotta, et al. (2000). "Characterizing the hemodynamic response: effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing." Neuroimage 11(6 Pt 1): 735-59.

Mondillon, L., M. Mermillod, et al. (2012). "The combined effect of subthalamic nuclei deep brain stimulation and L-dopa increases emotion recognition in Parkinson's disease." Neuropsychologia 50(12): 2869-79.

Moraschi, M., G. Giulietti, et al. (2012). "fMRI study of motor cortex activity modulation in early Parkinson's disease." Magn Reson Imaging 28(8): 1152-8.

Mosso, A. (1880). "Sulla circolazione del cervello dell'uomo." Atti R Accad Lincei 5: 237–358.

Mouradian, M. M. (2002). "Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease." Neurology 58(2): 179-85.

Muchowski, P. J. and J. L. Wacker (2005). "Modulation of neurodegeneration by molecular chaperones." Nat Rev Neurosci 6(1): 11-22.

Nagashayana, N., P. Sankarankutty, et al. (2000). "Association of L-DOPA with recovery following Ayurveda medication in Parkinson's disease." J Neurol Sci 176(2): 124-7.

Nair, D. G. (2005). "About being BOLD." Brain Res Brain Res Rev 50(2): 229-43.

Nambu, A. (2008). "Seven problems on the basal ganglia." Curr Opin Neurobiol 18(6): 595-604.

Nambu, A., H. Tokuno, et al. (2002). "Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway." Neurosci Res 43(2): 111-7.

Nicklas, W. J., S. K. Youngster, et al. (1987). "MPTP, MPP+ and mitochondrial function." Life Sci 40(8): 721-9.

Nonaka, H., M. Akima, et al. (1998). "The fundamental architecture of the microvasculature of the basal ganglia and changes in senility." Neuropathology 18: 47-54.

Norris, E. H., B. I. Giasson, et al. (2004). "Alpha-synuclein: normal function and role in neurodegenerative diseases." Curr Top Dev Biol 60: 17-54.

Nyholm, D., K. Klangemo, et al. (2012). "Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease." Eur J Neurol 19(8): 1079-85.

Obeso, J. A. and J. L. Lanciego (2011). "Past, present, and future of the pathophysiological model of the Basal Ganglia." Front Neuroanat 5: 39.

Obeso, J. A., C. Marin, et al. (2008). "The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations." Ann Neurol 64 Suppl 2: S30-46.

Obeso, J. A., M. C. Rodriguez-Oroz, et al. (2010). "Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle." Nat Med 16(6): 653-61.

Ogawa, S., D. W. Tank, et al. (1992). "Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging." Proc Natl Acad Sci U S A 89(13): 5951-5.

Ogawa, S., R. S. Menon, et al. (1993). "Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model." Biophys J 64(3): 803-12.

Ogawa, S., T. M. Lee, et al. (1990). "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation." Proc Natl Acad Sci U S A 87(24): 9868-72.

Oguru, M., H. Tachibana, et al. (2010). "Apathy and depression in Parkinson disease." J Geriatr Psychiatry Neurol 23(1): 35-41.

Ojemann, J. G., E. Akbudak, et al. (1997). "Anatomic localization and quantitative analysis of gradient refocused echo-planar fMRI susceptibility artifacts." Neuroimage 6(3): 156-67.

Olanow, C. W., C. G. Goetz, et al. (2003). "A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease." Ann Neurol 54(3): 403-14.

Olanow, C. W., K. Kieburtz, et al. (2008). "Why have we failed to achieve neuroprotection in Parkinson's disease?" Ann Neurol 64 Suppl 2: S101-10.

Olanow, C. W., O. Rascol, et al. (2009). "A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease." N Engl J Med 361(13): 1268-78.

Pagonabarraga, J. and J. Kulisevsky (2012). "Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease." Neurobiol Dis 46(3): 590-6.

Parkinson, J. (1817). "An essay on the shalking palsy." London: Whittingham and Rowland.

Pauling, L. and C. D. Coryell (1936). "The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin." Proc Natl Acad Sci U S A 22(4): 210-6.

Pearce, J. M. (1989). "Aspects of the history of Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry Suppl: 6-10.

Peran, P., A. Cherubini, et al. (2010). "Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature." Brain 133(11): 3423-33.

Playford, E. D., I. H. Jenkins, et al. (1992). "Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study." Ann Neurol 32(2): 151-61.

Poewe, W. (2006). "The natural history of Parkinson's disease." J Neurol 253 Suppl 7: VII2-6.

Poldrack, R. A. (2007). "Region of interest analysis for fMRI." Soc Cogn Affect Neurosci 2(1): 67-70.

Pollak, P., A. L. Benabid, et al. (1993). "[Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]." Rev Neurol (Paris) 149(3): 175-6.

Polymeropoulos, M. H., C. Lavedan, et al. (1997). "Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease." Science 276(5321): 2045-7.

Pondal, M., C. Marras, et al. (2012). "Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic." J Neurol Neurosurg Psychiatry 84(2): 130-5.

Poser, B. A., P. J. Koopmans, et al. (2010). "Three dimensional echo-planar imaging at 7 Tesla." Neuroimage 51(1): 261-6.

Posse, S. (2012). "Multi-echo acquisition." Neuroimage 62(2): 665-71.

Postuma, R. B., J. F. Gagnon, et al. (2012). "RBD as a biomarker for neurodegeneration: The past 10years." Sleep Med.

Potenza, M. N. (2008). "Review. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 363(1507): 3181-9.

Priyadarshi, A., S. A. Khuder, et al. (2000). "A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides." Neurotoxicology 21(4): 435-40.

Prodoehl, J., M. Spraker, et al. (2010). "Blood oxygenation level-dependent activation in basal ganglia nuclei relates to specific symptoms in de novo Parkinson's disease." Mov Disord 25(13): 2035-43.

Purcell, E. M., H. C. Torrey, et al. (1946). "Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid." Phys. Rev. 69: 37–38.

Purves, M. J. (1972). "The physiology of cerebral circulation (Monographs of the Physiological Society)." Cambridge University Press.

Quik, M. (2004). "Smoking, nicotine and Parkinson's disease." Trends Neurosci 27(9): 561-8.

Raab, W. and W. Gigee (1951). "Concentration and distribution of "encephalin" in the brain of humans and animals." Proc Soc Exp Biol Med 76(1): 97-100.

Ramig, L. O., S. Countryman, et al. (1995). "Comparison of two forms of intensive speech treatment for Parkinson disease." J Speech Hear Res 38(6): 1232-51.

Rao, S. M., J. R. Binder, et al. (1993). "Functional magnetic resonance imaging of complex human movements." Neurology 43(11): 2311-8.

Rao, S. M., P. A. Bandettini, et al. (1996). "Relationship between finger movement rate and functional magnetic resonance signal change in human primary motor cortex." J Cereb Blood Flow Metab 16(6): 1250-4.

Rascol, O., D. J. Brooks, et al. (2000). "A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group." N Engl J Med 342(20): 1484-91.

Rascol, O., U. Sabatini, et al. (1992). "Supplementary and primary sensory motor area activity in Parkinson's disease. Regional cerebral blood flow changes during finger movements and effects of apomorphine." Arch Neurol 49(2): 144-8.

Ravina, B. M., S. C. Fagan, et al. (2003). "Neuroprotective agents for clinical trials in Parkinson's disease: a systematic assessment." Neurology 60(8): 1234-40.

Reijnders, J. S., U. Ehrt, et al. (2008). "A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease." Mov Disord 23(2): 183-9; quiz 313.

Reina-De La Torre, F., A. Rodriguez-Baeza, et al. (1998). "Morphological characteristics and distribution pattern of the arterial vessels in human cerebral cortex: a scanning electron microscope study." Anat Rec 251(1): 87-96.

Ring, H. A. and J. Serra-Mestres (2002). "Neuropsychiatry of the basal ganglia." J Neurol Neurosurg Psychiatry 72(1): 12-21.

Ritz, B., A. Ascherio, et al. (2007). "Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease." Arch Neurol 64(7): 990-7.

Robinson, S. D., J. Pripfl, et al. (2008). "The impact of EPI voxel size on SNR and BOLD sensitivity in the anterior medio-temporal lobe: a comparative group study of deactivation of the Default Mode." Magma 21(4): 279-90.

Robinson, S., C. Windischberger, et al. (2004). "Optimized 3 T EPI of the amygdalae." Neuroimage 22(1): 203-10.

Romo, R., E. Scarnati, et al. (1992). "Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. II. Movement-related activity in the anterior striatum." Exp Brain Res 91(3): 385-95.

Rosen, B. R., R. L. Buckner, et al. (1998). "Event-related functional MRI: past, present, and future." Proc Natl Acad Sci U S A 95(3): 773-80.

Rosengarten, B., V. Dannhardt, et al. (2010). "Neurovascular coupling in Parkinson's disease patients: effects of dementia and acetylcholinesterase inhibitor treatment." J Alzheimers Dis 22(2): 415-21.

Rowe, J., K. E. Stephan, et al. (2002). "Attention to action in Parkinson's disease: impaired effective connectivity among frontal cortical regions." Brain 125(Pt 2): 276-89.

Roy, C. S. and C. Sherrington (1890). "On the regulation of the blood supply of the brain." J Physiol 11: 85-108.

Ryvlin, P., E. Broussolle, et al. (1995). "Magnetic resonance imaging evidence of decreased putamenal iron content in idiopathic Parkinson's disease." Arch Neurol 52(6): 583-8.

Sabatini, U., K. Boulanouar, et al. (2000). "Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study." Brain 123 (Pt 2): 394-403.

Salazar, J., N. Mena, et al. (2008). "Divalent metal transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in animal models of Parkinson's disease." Proc Natl Acad Sci U S A 105(47): 18578-83.

Santangelo, G., C. Vitale, et al. (2012). "Neuropsychological correlates of theory of mind in patients with early Parkinson's disease." Mov Disord 27(1): 98-105.

Savica, R., W. A. Rocca, et al. (2010). "When does Parkinson disease start?" Arch Neurol 67(7): 798-801.

Saxe, R., M. Brett, et al. (2006). "Divide and conquer: a defense of functional localizers." Neuroimage 30(4): 1088-96; discussion 1097-9.

Schenck, J. F. (1996). "The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds." Med Phys 23(6): 815-50.

Scholz, V. H., A. W. Flaherty, et al. (2000). "Laterality, somatotopy and reproducibility of the basal ganglia and motor cortex during motor tasks." Brain Res 879(1-2): 204-15.

Schuepbach, W. M., J. Rau, et al. (2013). "Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications." N Engl J Med 368(7): 610-22.

Seppi, K., D. Weintraub, et al. (2011). "The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease." Mov Disord 26 Suppl 3: S42-80.

Sharan, M., M. D. Jones, Jr., et al. (1989). "A compartmental model for oxygen transport in brain microcirculation." Ann Biomed Eng 17(1): 13-38.

Sian-Hulsmann, J., S. Mandel, et al. (2011). "The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease." J Neurochem 118(6): 939-57.

Sidibe, M. and Y. Smith (1996). "Differential synaptic innervation of striatofugal neurones projecting to the internal or external segments of the globus pallidus by thalamic afferents in the squirrel monkey." J Comp Neurol 365(3): 445-65.

Siegfried, J. and B. Lippitz (1994). "Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms." Neurosurgery 35(6): 1126-9; discussion 1129-30.

Singer, W. (1994). "Coherence as an organizing principle of cortical functions." Int Rev Neurobiol 37: 153-83; discussion 203-7.

Snyder, S. H. and R. J. D'Amato (1986). "MPTP: a neurotoxin relevant to the pathophysiology of Parkinson's disease. The 1985 George C. Cotzias lecture." Neurology 36(2): 250-8.

Spencer, A. H., H. Rickards, et al. (2011). "The prevalence and clinical characteristics of punding in Parkinson's disease." Mov Disord 26(4): 578-86.

Spraker, M. B., J. Prodoehl, et al. (2010). "Basal ganglia hypoactivity during grip force in drug naive Parkinson's disease." Hum Brain Mapp 31(12): 1928-41.

Starkstein, S. E., M. Merello, et al. (2009). "Apathy predicts more severe parkinsonism in Alzheimer's disease." Am J Geriatr Psychiatry 17(4): 291-8.

Steffener, J., M. Tabert, et al. (2010). "Investigating hemodynamic response variability at the group level using basis functions." Neuroimage 49(3): 2113-22.

Stehling, M. K., R. Turner, et al. (1991). "Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second." Science 254(5028): 43-50.

Stern, M. B., A. Lang, et al. (2012). "Toward a redefinition of Parkinson's disease." Mov Disord 27(1): 54-60.

Stocker, T., T. Kellermann, et al. (2006). "Dependence of amygdala activation on echo time: results from olfactory fMRI experiments." Neuroimage 30(1): 151-9.

Strother, S., S. La Conte, et al. (2004). "Optimizing the fMRI data-processing pipeline using prediction and reproducibility performance metrics: I. A preliminary group analysis." Neuroimage 23 Suppl 1: S196-207.

Tande, D., J. Feger, et al. (2006). "Parafascicular nucleus projection to the extrastriatal basal ganglia in monkeys." Neuroreport 17(3): 277-80.

Tanner, C. M. (1992). "Epidemiology of Parkinson's disease." Neurol Clin 10(2): 317-29.

Tanner, C. M. and S. M. Goldman (1996). "Epidemiology of Parkinson's disease." Neurol Clin 14(2): 317-35.

Tanner, C. M., R. Ottman, et al. (1999). "Parkinson disease in twins: an etiologic study." Jama 281(4): 341-6.

Tasker, R. R. (1998). "Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression." Surg Neurol 49(2): 145-53; discussion 153-4.

Thirion, B. and O. Faugeras (2003). "Dynamical components analysis of fMRI data through kernel PCA." Neuroimage 20(1): 34-49.

Thirion, B., P. Pinel, et al. (2007). "Analysis of a large fMRI cohort: Statistical and methodological issues for group analyses." Neuroimage 35(1): 105-20.

Triantafyllou, C., J. R. Polimeni, et al. (2011). "Physiological noise and signal-to-noise ratio in fMRI with multi-channel array coils." Neuroimage 55(2): 597-606.

Triantafyllou, C., L. L. Wald, et al. (2011). "Echo-time and field strength dependence of BOLD reactivity in veins and parenchyma using flow-normalized hypercapnic manipulation." PLoS One 6(9): e24519.

Triantafyllou, C., R. D. Hoge, et al. (2005). "Comparison of physiological noise at 1.5 T, 3 T and 7 T and optimization of fMRI acquisition parameters." Neuroimage 26(1): 243-50.

Trojanowski, J. Q. (2003). "Rotenone neurotoxicity: a new window on environmental causes of Parkinson's disease and related brain amyloidoses." Exp Neurol 179(1): 6-8.

Tronnier, V. M., W. Fogel, et al. (1997). "Pallidal stimulation: an alternative to pallidotomy?" J Neurosurg 87(5): 700-5.

Tuunanen, P. I. and R. A. Kauppinen (2006). "Effects of oxygen saturation on BOLD and arterial spin labelling perfusion fMRI signals studied in a motor activation task." Neuroimage 30(1): 102-9.

Twelves, D., K. S. Perkins, et al. (2003). "Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease." Mov Disord 18(1): 19-31.

Ulla, M., J. M. Bonny, et al. (2013). "Is r2* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease? A longitudinal follow-up." PLoS One 8(3): e57904.

Uludag, K., B. Muller-Bierl, et al. (2009). "An integrative model for neuronal activity-induced signal changes for gradient and spin echo functional imaging." Neuroimage 48(1): 150-65.

Uludag, K., D. J. Dubowitz, et al. (2004). "Coupling of cerebral blood flow and oxygen consumption during physiological activation and deactivation measured with fMRI." Neuroimage 23(1): 148-55.

Van Den Eeden, S. K., C. M. Tanner, et al. (2003). "Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity." Am J Epidemiol 157(11): 1015-22.

Van Gelderen, P., J. H. Duyn, et al. (1994). "Optimal T2* weighting for BOLD type functional MRI of the human brain." Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.) 106(7): 1617-1624.

Vendette, M., J. F. Gagnon, et al. (2007). "REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia." Neurology 69(19): 1843-9.

Viallet, F. (2000). "[Diagnostic criteria for idiopathic Parkinson's disease]." Rev Neurol (Paris) 156 Suppl 2 Pt 2: 30-5.

Voon, V., P. O. Fernagut, et al. (2009). "Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders." Lancet Neurol 8(12): 1140-9.

Wager, T. D., A. Vazquez, et al. (2005). "Accounting for nonlinear BOLD effects in fMRI: parameter estimates and a model for prediction in rapid event-related studies." Neuroimage 25(1): 206-18.

Wallis, L. I., M. N. Paley, et al. (2008). "MRI assessment of basal ganglia iron deposition in Parkinson's disease." J Magn Reson Imaging 28(5): 1061-7.

Ward, C. D. and W. R. Gibb (1990). "Research diagnostic criteria for Parkinson's disease." Adv Neurol 53: 245-9.

Ward, C. D., R. C. Duvoisin, et al. (1983). "Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets." Neurology 33(7): 815-24.

Wasner, G. and G. Deuschl (2012). "Pains in Parkinson disease--many syndromes under one umbrella." Nat Rev Neurol 8(5): 284-94.

Weaver, F., K. Follett, et al. (2005). "Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes." J Neurosurg 103(6): 956-67.

Weintraub, D. and D. J. Burn (2011). "Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder." Mov Disord 26(6): 1022-31.

Weintraub, D., J. Koester, et al. (2010). "Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients." Arch Neurol 67(5): 589-95.

Weisskoff, R. M., C. S. Zuo, et al. (1994). "Microscopic susceptibility variation and transverse relaxation: theory and experiment." Magn Reson Med 31(6): 601-10.

Weisskopf, M. G., E. O'Reilly, et al. (2007). "Plasma urate and risk of Parkinson's disease." Am J Epidemiol 166(5): 561-7.

Wenning, G. K., F. Geser, et al. (2013). "The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study." Lancet Neurol 12(3): 264-74.

Wexler, B. E., R. K. Fulbright, et al. (1997). "An fMRI study of the human cortical motor system response to increasing functional demands." Magn Reson Imaging 15(4): 385-96.

Wichmann, T., H. Bergman, et al. (1994). "The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism." J Neurophysiol 72(2): 521-30.

Wirdefeldt, K., H. O. Adami, et al. (2011). "Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence." Eur J Epidemiol 26 Suppl 1: S1-58.

Witjas, T., C. Baunez, et al. (2005). "Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation." Mov Disord 20(8): 1052-5.

Witjas, T., E. Kaphan, et al. (2007). "[Non-motor fluctuations in Parkinson's disease]." Rev Neurol (Paris) 163(8-9): 846-50.

Witt, S. N. (2012). "Molecular chaperones, alpha-synuclein, and neurodegeneration." Mol Neurobiol 47(2): 552-60.

Wu, T., K. Kansaku, et al. (2004). "How self-initiated memorized movements become automatic: a functional MRI study." J Neurophysiol 91(4): 1690-8.

Wylie, S. A., K. R. Ridderinkhof, et al. (2010). "The effect of Parkinson's disease on the dynamics of on-line and proactive cognitive control during action selection." J Cogn Neurosci 22(9): 2058-73.

Xu, Q., Y. Park, et al. (2010). "Physical activities and future risk of Parkinson disease." Neurology 75(4): 341-8.

Xu, X., Q. Wang, et al. (2008). "Age, gender, and hemispheric differences in iron deposition in the human brain: an in vivo MRI study." Neuroimage 40(1): 35-42.

Yablonskiy, D. A. and E. M. Haacke (1994). "Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: the static dephasing regime." Magn Reson Med 32(6): 749-63.

Yelnik, J. (2002). "[Dysfunctioning of the central grey nuclei]." Rev Neurol (Paris) 158(122): 33-41.

Yelnik, J. (2002). "Functional anatomy of the basal ganglia." Mov Disord 17 Suppl 3: S15-21.

Yoo, S. S., X. Wei, et al. (2005). "Long-term reproducibility analysis of fMRI using hand motor task." Int J Neurosci 115(1): 55-77.

Young, R. F., A. Shumway-Cook, et al. (1998). "Gamma knife radiosurgery as a lesioning technique in movement disorder surgery." J Neurosurg 89(2): 183-93.

Yu, H., D. Sternad, et al. (2007). "Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in Parkinson's disease." Neuroimage 35(1): 222-33.

Zandbelt, B. B., T. E. Gladwin, et al. (2008). "Within-subject variation in BOLD-fMRI signal changes across repeated measurements: quantification and implications for sample size." Neuroimage 42(1): 196-206.

Zecca, L., M. B. Youdim, et al. (2004). "Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders." Nat Rev Neurosci 5(11): 863-73.

Zhang, Z. X. and G. C. Roman (1993). "Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review." Neuroepidemiology 12(4): 195-208.

Ziv, I. and E. Melamed (1998). "Role of apoptosis in the pathogenesis of Parkinson's disease: A novel therapeutic opportunity?" Mov Disord 13(6): 865-70.

Publications

En premier auteur:

Is R_2* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease? A longitudinal follow-up. **Ulla M**, Bonny JM, Ouchchane L, Rieu I, Claise B, Durif F. PLoS One. 2013;8(3):e57904.

Contact dependent reproducible hypomania induced by deep brain stimulation in Parkinson's disease: clinical, anatomical and functional imaging study. **Ulla M**, Thobois S, Llorca PM, Derost P, Lemaire JJ, Chereau-Boudet I, de Chazeron I, Schmitt A, Ballanger B, Broussolle E, Durif F. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Jun;82(6):607-14.

Manic behaviour induced by deep-brain stimulation in Parkinson's disease: evidence of substantia nigra implication? **Ulla M**, Thobois S, Lemaire JJ, Schmitt A, Derost P, Broussolle E, Llorca PM, Durif F. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Dec;77(12):1363-6.

En co-auteur:

Screening hypersexuality in Parkinson's disease in everyday practice. Pereira B, Llorca PM, Durif F, Brousse G, Blanc O, Rieu I, Derost P, **Ulla M**, Debilly B, de Chazeron I. Parkinsonism Relat Disord. 2013 Feb;19(2):242-6.

The combined effect of subthalamic nuclei deep brain stimulation and L-dopa increases emotion recognition in Parkinson's disease. Mondillon L, Mermillod M, Musca SC, Rieu I, Vidal T, Chambres P, Auxiette C, Dalens H, Marie Coulangeon L, Jalenques I, Lemaire JJ, **Ulla M**, Derost P, Marques A, Durif F. Neuropsychologia. 2012 Oct;50(12):2869-79.

Prevalence and phenomenology of olfactory hallucinations in Parkinson's disease. Bannier S, Berdagué JL, Rieu I, de Chazeron I, Marques A, Derost P, **Ulla M**, Llorca PM, Durif F. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Oct;83(10):1019-21.

[Surgical complications of deep brain stimulation: clinical experience of 184 cases]. Mendes Martins V, Coste J, Derost P, **Ulla M**, Gabrillargues J, Durif F, Chazal J, Lemaire JJ. Neurochirurgie. 2012 Aug;58(4):219-24

Quantitative rigidity evaluation during deep brain stimulation surgery - a preliminary study. Hemm-Ode S, Gmünder D, Shah A, **Ulla M**, Lemaire JJ, Coste J. Biomed Tech (Berl). 2012 Aug 31.

Toxoplasmic pachymeningitis with visual field impairment in a single-eyed patient and a literature review. Bonnin N, Chiambaretta F, **Ulla M**, Taithe F, Chabert E, Claise B, Bacin F. Oman J Ophthalmol. 2012 Jan;5(1):46-50

Body weight gain and deep brain stimulation. Rieu I, Derost P, **Ulla M**, Marques A, Debilly B, De Chazeron I, Chéreau I, Lemaire JJ, Boirie Y, Llorca PM, Durif F. J Neurol Sci. 2011 Nov 15;310(1-2):267-70

Hypersexuality and pathological gambling in Parkinson's disease: A cross-sectional case-control study. de Chazeron I, Llorca PM, Chéreau-Boudet I, Blanc O, Perriot J, Ouchchane L, **Ulla M**, Debilly B, Derost P, Durif F. Mov Disord. 2011 Sep;26(11):2127-30

Neurological pictures. A case of bilateral stroke of the medulla oblongata. Kastler A, **Ulla M**, Claise B, Durif F. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010 Dec;81(12):1322-3

[The Idiopathic Parkinson's disease: A metabolic disease?]. Rieu I, Boirie Y, Morio B, Derost P, **Ulla M**, Marques A, Debilly B, Bannier S, Durif F. Rev Neurol (Paris). 2010 Oct;166(10):822-8.

Subthalamic nucleus location: relationships between stereotactic AC-PC-based diagrams and MRI anatomy-based contours. Caire F, Ouchchane L, Coste J, Gabrillargues J, Derost P, **Ulla M**, Durif F, Lemaire JJ. Stereotact Funct Neurosurg. 2009;87(6):337-47.

Overweight after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease: long term follow-up. Bannier S, Montaurier C, Derost PP, **Ulla M**, Lemaire JJ, Boirie Y, Morio B, Durif F. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 May;80(5):484-8.

Stimulation du noyau sous-thalamique (DBS-STN) dans la maladie de Parkinson: quelle cible pour la meilleure efficacité? Derost P, **Ulla M**, Debilly B, Coste J, Lemaire JJ, Durif F. Rev Neurol (Paris) 2007; 163: 36-8.

MRI anatomical mapping and direct stereotactic targeting in the subthalamic region: functional and anatomical correspondence in Parkinson’s disease. Lemaire JJ, Coste J, Ouchchane L, Hemm S, Derost P, Ulla M, Siadoux S, Gabrillargues J, Durif F, Chazal J. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, Volume 2, Number 2 / août 2007

Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? Derost PP, Ouchchane L, Morand D, **Ulla M**, Llorca PM, Barget M, Debilly B, Lemaire JJ, Durif F. Neurology. 2007 Apr 24;68(17):1345-55.

Annexes

En annexe sont présentés, par ordre chronologique, les 3 articles publiés en premier auteur, le dernier faisant partie de ce travail de thèse :

Manic behaviour induced by deep-brain stimulation in Parkinson's disease: evidence of substantia nigra implication? **Ulla M**, Thobois S, Lemaire JJ, Schmitt A, Derost P, Broussolle E, Llorca PM, Durif F. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Dec;77(12):1363-6.

Contact dependent reproducible hypomania induced by deep brain stimulation in Parkinson's disease: clinical, anatomical and functional imaging study. **Ulla M**, Thobois S, Llorca PM, Derost P, Lemaire JJ, Chereau-Boudet I, de Chazeron I, Schmitt A, Ballanger B, Broussolle E, Durif F. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Jun;82(6):607-14.

Is R_2* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease? A longitudinal follow-up. **Ulla M**, Bonny JM, Ouchchane L, Rieu I, Claise B, Durif F. PLoS One. 2013;8(3):e57904.

Résumé

Les ganglions de la base (GB) sont des structures cérébrales profondes participant à la sélection de comportements adaptés, avec ses composantes motrices, cognitives et émotionnelles. L'étude par IRMf BOLD de ces structures présente un grand intérêt pour explorer leur rôle et leur dysfonctionnement dans certaines pathologies, comme la maladie de Parkinson (MP). Cette technique permet, par l'étude du signal BOLD, de mettre en évidence des activations cérébrales suite à une activation neuronale. Or l'IRMf BOLD a été optimisée pour l'étude des activations corticales, et la mise en évidence d'activations dans les GB est difficile, surtout au niveau individuel. Ceci est en parti lié au fait que le signal BOLD est plus faible dans ces structures par rapport au cortex. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce faible signal BOLD. Ainsi la charge en fer de ses structures, modifiant le paramètre de relaxation T_2*, peut en être une des causes. En effet, la sensibilité de mesure du signal BOLD est optimale lorsque le temps d'écho (TE) de la séquence d'acquisition égale le T_2* de la structure cérébrale d'intérêt. Notre premier travail a consisté à étudier l'hétérogénéité du T_2* dans différentes structures cérébrales en tenant compte des effets de la MP, pathologie connue pour entrainer des accumulations de fer dans certaines régions. Nous avons par ailleurs étudié l'évolution du T_2* de manière longitudinale, et ce paramètre est apparu comme un biomarqueur intéressant de l'évolutivité de la MP. Le deuxième travail a été consacré à étudier les activations des GB en tenant compte de l'hétérogénéité du T_2*. Nous avons étudié les activations cérébrales suite à la réalisation d'une tâche motrice, en explorant entre autres l'effet TE. Nous avons montré que le choix du TE a finalement peu d'impact sur la capacité de détection des activations au niveau des GB. Nous proposons une stratégie pour l'étude individuelle de l'activité cérébrale au niveau des GB en utilisant le pourcentage de changement du signal BOLD dans des régions cérébrales d'intérêt préalablement définies sur l'analyse de groupe.

Abstract

The basal ganglia (BG) are deep brain structures involved in the selection of appropriate behavior, with motor, cognitive and emotional components. The BOLD fMRI study of these structures is of great interest to explore their role and dysfunction in certain diseases, such as Parkinson's disease (PD). By studying the BOLD signal, this technique allows to identify brain activation following neuronal activation. However BOLD fMRI has been optimized for the study of cortical activations and detection of activations in the BG is difficult, mainly at the individual level. This is partly due to the fact that the BOLD signal is lower in these structures in relation to the cortex. Several reasons may explain the BOLD signal attenuation. Thereby, iron load in its structures, which changes the relaxation parameter T_2*, may be a cause. Indeed, the BOLD signal is optimal when the echo time (TE) of the MRI acquisition sequence equal T_2* of the considered brain structure. Our first work was to study the heterogeneity of T_2* in different brain structures, taking into account the effects of PD. Indeed, PD is known to induce iron accumulation some regions. We also studied the evolution of T_2* longitudinally, and this parameter has emerged as an interesting biomarker to track PD progression. The second work was to study the activation of BG taking into account T_2* heterogeneity. We studied brain activation during a motor task, exploring in particular the effect of TE. We showed that the choice of TE has a low impact on BG activation detection sensitivity. We propose a strategy for individual quantification of neuronal activity in the BG, using the BOLD percentage signal change in pre-defined regions of interest, obtained from the group analysis.