



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

*Année : 2016*

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Connectivité fonctionnelle en électroencéphalogramme haute  
résolution dans différents phénotypes cognitifs de maladie de  
Parkinson**

Présentée et soutenue publiquement le 21 novembre 2016 à 18h

au Pôle Recherche

**Par Laurence Chaton**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Pr DERAMBURE Philippe**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur DEFEBVRE Luc**

**Monsieur le Professeur DUJARDIN Kathy**

**Monsieur le Docteur HASSAN Mahmoud**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur DELVAL Arnaud**

---

## **Avertissement**

**La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

MP	maladie de Parkinson
EEG	électroencéphalogramme
HR	haute résolution
DCL	déclin cognitif léger
MEG	magnétoencéphalographie
IRMf	imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
BOLD	blood oxygen level-dependent
DMN	default mode network
wMNE	weighted minimum norm estimate
LORETA	Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography
sLORETA	Standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography
DTI	Diffusion Tensor Imaging
SL	Synchronization Likelihood
PLV	Phase locking value
PLI	Phase lag index
PL	Path length
Str	Strength
CC	Clustering Coefficient
Eg	Efficience globale
NBS	Network-Based Statistics
MA	Maladie d'Alzheimer
MCI	Mild Cognitive Impairment
PD	Parkinson Disease
MMSE	Mini mental state examination
MPD	Maladie de Parkinson au stade de démence
MP-CN	Maladie de parkinson - cognitivement normaux
PS	Phase Synchronization
FFT	Fast Fourier Transform
EWCI	Edge-wise connectivity index
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
HVLT	Hopkins Verbal Learning Test
WAIS-R	Wechsler for adults intelligence scale revised
HR	Hazard Ratio

## Table des matières

<b>RESUME.....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Troubles Cognitifs dans la maladie de Parkinson .....</b>	<b>4</b>
1.1. Epidémiologie .....	4
1.2. Domaines cognitifs concernés et modalités d'exploration .....	4
1.3. Le concept de déclin cognitif léger .....	9
1.4. La démence Parkinsonienne .....	11
1.5. Hétérogénéité des troubles cognitifs .....	13
1.6. Intérêt de la neuroimagerie dans l'exploration de la cognition .....	15
<b>2. Utilisation de l'EEG en recherche .....</b>	<b>17</b>
2.1. Bases neurophysiologiques de l'EEG .....	17
2.2. Méthodes de traitement du signal EEG .....	20
2.2.1. Paradigme de repos versus tâche cognitive .....	20
2.2.2. Analyse spectrale .....	22
2.2.3. Analyse de source .....	23
2.2.4. Etude de la connectivité fonctionnelle .....	24
a) Le connectome.....	24
b) Calcul de la connectivité fonctionnelle en EEG.....	26
c) Connectivité et théorie des graphes .....	29
d) Comparaison des réseaux entre eux : la méthode Network-Based Statistics.....	32
<b>3. Perturbation de l'EEG avec l'âge et en pathologie neurodégénérative .....</b>	<b>34</b>
3.1. Synchronisation neuronale et cognition.....	34
3.2. Modifications de l'EEG avec l'âge.....	35
3.3. Modifications de l'EEG en pathologie neurodégénérative.....	35
3.3.1. Variations de puissance spectrale .....	35
a) Dans la maladie d'Alzheimer.....	35
b) Dans la maladie de Parkinson .....	36
3.3.2. Perturbations du réseau fonctionnel cérébral .....	40
a) dans la maladie d'Alzheimer .....	40
En IRM fonctionnelle .....	
En EEG/MEG.....	
b) dans la maladie de Parkinson.....	43
En IRM fonctionnelle .....	
En EEG/MEG.....	
<b>OBJECTIFS .....</b>	<b>49</b>
<b>ARTICLE: "Functional connectivity disruptions correlate with cognitive phenotypes in Parkinson's disease" .....</b>	<b>51</b>
- Abstract.....	52
- Introduction .....	54

---

- <b>Methods</b> .....	<b>55</b>
- <b>Results</b> .....	<b>61</b>
- <b>Discussion</b> .....	<b>65</b>
- <b>Tables and Figures</b> .....	<b>73</b>
<b>DISCUSSION GENERALE</b> .....	<b>79</b>
1. <b>Apport des données d'analyse spectrale</b> .....	<b>80</b>
2. <b>Apport des données de connectivité cérébrale fonctionnelle</b> .....	<b>81</b>
<b>PERSPECTIVES</b> .....	<b>82</b>
1. <b>Etude comparée de la connectivité fonctionnelle des cinq clusters</b> .....	<b>83</b>
2. <b>Corrélation entre connectivité fonctionnelle et physiopathologie</b> .....	<b>84</b>
2.1. <b>Interprétation des données de connectivité fonctionnelle</b> .....	<b>84</b>
2.2. <b>Lien entre phénotype clinique, protéinopathie et connectivité fonctionnelle</b> .....	<b>86</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>88</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>89</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>101</b>
supplemental materials, methods .....	
supplemental materials, results .....	

## Résumé

De nombreuses études ont montré l'intérêt de l'EEG dans l'exploration du déclin cognitif, notamment dans la maladie de Parkinson. Les troubles cognitifs s'associent à une perturbation de la connectivité fonctionnelle cérébrale. Jusqu'à ce jour, les modifications entraînées par le déclin cognitif dans la maladie de Parkinson n'ont jamais été explorées en électroencéphalogramme haute résolution dans le but d'établir une relation entre le degré d'atteinte cognitive d'une part, et les altérations de connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux d'autre part.

Cette étude avait pour but d'identifier les réseaux cérébraux associés à différents phénotypes cognitifs dans la maladie de Parkinson en utilisant les données d'EEG haute résolution enregistrées au repos les yeux fermés. Trois groupes de patients parkinsoniens (N=124) avec différents profils cognitifs provenant *d'une approche guidée par les données* (analyse de cluster), ont été étudiés : G1) patients cognitivement intacts (63), G2) patients avec un déclin cognitif léger à modéré (46), G3) patients avec un déclin cognitif sévère (15). Les réseaux fonctionnels cérébraux étaient identifiés par une méthode en EEG HR de connectivité de source. Les valeurs de connectivité fonctionnelle ont été calculées par paires entre 68 régions dans différentes bandes de fréquence. Les comparaisons statistiques étaient réalisées à deux niveaux, à la fois au niveau global (topologie du réseau) et au niveau local (connexions inter-régionales).

Les résultats révélèrent des perturbations de plus en plus marquées de connectivité fonctionnelle inter-régionale entre les trois groupes de patients, typiquement dans la bande alpha. Les différences entre G1 et G2 ( $p < 0.001$ , corrigé par test de permutation) étaient principalement des altérations des connexions frontotemporales. Une corrélation significative ( $r = 0.49$ ,  $p < 0.001$ ) était obtenue entre un index calculé à partir du réseau

altéré et un score cognitif combinant la performance cognitive des patients à trois tests neuropsychologiques. Il n'était pas retrouvé de différences significatives à l'échelle globale sur les propriétés topologiques du réseau.

Ces résultats confirment l'hypothèse d'une corrélation entre le degré d'altération de connectivité fonctionnelle et la sévérité des troubles cognitifs dans la MP. La baisse de la connectivité frontotemporale pourrait être un marqueur prometteur d'altération cognitive dans la maladie de Parkinson.

## Introduction générale

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative caractérisée par une atteinte motrice caractéristique permettant de poser le diagnostic (bradykinésie, hypertonie extrapyramidale, tremblement de repos, instabilité posturale), mais également par un certain nombre de symptômes non moteurs tels que la dépression, les troubles anxieux, l'apathie, les troubles du sommeil et une atteinte cognitive ((1)). La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative en fréquence après la maladie d'Alzheimer. L'incidence augmente graduellement avec l'âge, de 17,4 sur 100 000 personnes-années entre 50 et 59 ans à 93,1 sur 100 000 personnes-années entre 70 et 79 ans. Le risque de développer la maladie au cours d'une vie est de 1,5% (2). Le risque de développer la maladie est un peu plus élevé chez les hommes. L'addition d'une altération cognitive à une déficience motrice augmente la mortalité et le handicap, et la démence est fréquente dans la maladie de Parkinson (3). Un traitement par anticholinestérasiques permet parfois d'obtenir un effet modeste symptomatique dans la démence parkinsonienne, mais il n'y a pas à ce jour de traitement permettant de prévenir ou de retarder l'installation d'une démence (pour une revue des traitements dans la MP pour les signes non-moteurs, (4), (5)). Il est probable qu'un traitement neuroprotecteur serait plus efficace si instauré précocement, dès les premiers signes de déclin cognitif. La recherche de biomarqueurs de déclin cognitif, prédictifs d'une évolution vers la démence, est donc un enjeu de taille.

L'électroencéphalogramme (EEG) de repos, par l'étude des rythmes et des modifications de synchronisation, reflète le fonctionnement neuronal. L'EEG pourrait être un outil de choix : peu coûteux, d'acquisition simple, il requiert en plus une coopération minimale du patient car non dépendant de réponses verbales ou motrices qui peuvent être affectées chez le patient parkinsonien.

## 1) Troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson

### 1.1. Épidémiologie

La survenue d'une démence est aussi beaucoup plus fréquente en cas de maladie de Parkinson : le risque de développer une démence serait 3 à 6 fois plus important que celui de la population générale (6).

Avant même le stade de la démence, les troubles cognitifs sont fréquents dans la maladie de Parkinson. On les retrouve parfois au tout début de la maladie : environ 25% des patients nouvellement diagnostiqués présentent des troubles cognitifs (7), avec parfois des modifications subtiles des fonctions cognitives qui peuvent ne pas être détectées par les patients, la famille ou les médecins. L'altération cognitive est ainsi souvent sous-estimée en pratique. Les fonctions cognitives tendent à décliner avec le temps, avec une évolution vers la démence chez près de 80% des patients parkinsoniens après 20 ans d'évolution (3). Avant même le stade de démence, l'altération cognitive peut avoir un impact majeur sur les activités de la vie quotidienne ou sur la vie professionnelle des patients encore en activité. Une atteinte d'une fonction cognitive spécifique peut déjà avoir un retentissement fonctionnel même si discret au début. L'efficacité cognitive globale peut-être longtemps conservée avec une altération touchant certains domaines spécifiques de la cognition.

### 1.2. Domaines cognitifs concernés et modalités d'exploration

L'évaluation cognitive d'un patient parkinsonien passe par l'utilisation de différents tests explorant les différentes fonctions plus spécifiquement touchées au cours de la maladie. D'abord, est administré un test d'évaluation de l'efficacité cognitive globale. Il en existe plusieurs, dont l'un est l'échelle de démence de Mattis qui est particulièrement adaptée, comportant plusieurs items d'évaluation des fonctions exécutives, principal domaine

touché dans la MP. Le score à l'échelle de Mattis est sur 144 ; on considère une baisse d'efficacité cognitive globale quand le sujet obtient un score en dessous de deux écarts-types par rapport au score moyen d'une population de référence, avec également des normes établies en fonction de l'âge et du niveau d'éducation (8). Traditionnellement, on considère qu'un score inférieur à 130 témoigne d'une détérioration cognitive significative. Le ralentissement de la pensée, indépendamment du ralentissement moteur, semble être une caractéristique constante dans le déclin cognitif du patient parkinsonien. Dans des protocoles dédiés à l'étude des fonctions cognitives dans la maladie de Parkinson, il a été observé une baisse croissante des performances en fonction de la complexité de la tâche alors que les caractéristiques perceptives d'un stimulus et les modalités de réponse restaient constantes (9). La maladie de Parkinson entraînerait donc un retard dans les processus d'identification des stimuli et dans la prise de décision. Un test adapté chez le patient parkinsonien pour évaluer la vitesse de traitement de l'information est le Symbol Digit Modalities Test (10), où le patient donne oralement la correspondance entre une série de symboles disposés en ligne et un chiffre allant de 1 à 9 au moyen d'un code laissé en permanence à disposition du patient. Le test est chronométré, le patient disposant de 90 secondes pour donner le maximum de bonnes réponses.

Il n'est également pas rare d'observer une perturbation des fonctions visuo-spatiales lors du déclin cognitif. Cette perturbation touche ces deux aspects : visuo-perceptifs et cognitifs. Pour l'aspect visuo-perceptif, la maladie de Parkinson entraînerait une réduction de la sensibilité aux contrastes et de la sensibilité aux couleurs (11). Cette altération des capacités sensorielles pourrait jouer sur l'intégration cognitive des informations visuelles, et favoriser l'apparition d'hallucinations visuelles. Il existe des arguments pour un déficit touchant l'aspect sensoriel, lié à une déplétion dopaminergique rétinienne, mais également perceptif par une atteinte sélective de la voie visuelle rapide magnocellulaire

impliquée dans la perception du mouvement et de la coordination visuo-motrice (12). Il en résulte une impression de vision floue, rapportée fréquemment par les patients. En ce qui concerne le traitement cognitif de l'information, des déficits ont été rapportés dans la discrimination de l'orientation de lignes, l'appariement d'angles ou la reproduction de dessins en trois dimensions. Cet aspect est néanmoins plus controversé, avec une interférence importante des fonctions exécutives dont la perturbation pourrait expliquer tout ou partie des déficits. Ainsi c'est l'utilisation des données qui pourrait être défectueuse, et le traitement de l'information normal (13). Le test de jugement d'orientation des lignes de Benton (14) est un test court d'évaluation des capacités visuo-spatiales où le patient doit désigner, parmi onze lignes dont l'angle varie de 0 à 180 degrés, les deux lignes qui correspondent aux deux segments-stimulus qui lui sont présentés. Ce test est particulièrement indiqué chez les patients parkinsoniens car ne mettant pas en jeu les capacités motrices du patient (à la différence du test de reproduction de la figure de Rey par exemple).

L'altération cognitive dans la MP touche également la mémoire. En mémoire épisodique, l'atteinte concerne principalement la capacité de récupération de l'information sans déficit de l'encodage, du stockage ou de la consolidation. La recherche de l'information encodée est ainsi facilitée par l'indiçage. L'une des épreuves largement utilisée est le test de rappel libre/rappel indicé d'apprentissage d'une liste de 16 mots (dits/dite de Gröber et Buschke ou de Californie, (15)) avec 3 essais successifs de rappel libre et indicé immédiat et un rappel différé libre et indicé suivi d'une épreuve de reconnaissance où les 16 mots sont mélangés à 16 autres distracteurs proches et 16 lointains. Le Hopkins Verbal Learning

Test est relativement similaire mais se différencie par un test de reconnaissance plutôt qu'un indiçage par catégorie sémantique : ce test explore également la mémoire

épisode verbale, par la présentation de 12 noms communs répartis dans 3 des différentes catégories sémantiques, avec trois essais d'apprentissage puis un rappel libre différé accompagné d'un test de reconnaissance parmi 24 noms des 12 initialement présentés. L'atteinte mnésique est en rapport avec la dysfonction exécutive par perturbations des voies fronto-striatales dans la maladie de Parkinson : le patient parkinsonien rencontrera des difficultés à élaborer des stratégies d'encodage et à rechercher activement des informations en mémoire, rendant compte des difficultés en rappel libre et de la normalisation du rappel après indiçage. Cette normalisation montre l'intégrité des capacités d'encodage, de consolidation et stockage gérées par les structures hippocampiques et parahippocampiques.

La mémoire de travail peut également être altérée dans la maladie de Parkinson. La mémoire de travail permet dans un même temps le maintien transitoire d'informations verbales ou visuelles et la manipulation des représentations cognitives, activités toutes deux utiles à la réalisation de tâches complexes telles que la réflexion, la conversation ou la résolution de problèmes. L'altération des capacités de mobilisation des ressources attentionnelles serait responsable d'une moins bonne efficacité de la mémoire de travail dans la résolution de tâche. Plus qu'une diminution globale des ressources attentionnelles, c'est l'allocation stratégique des ressources qui serait déficiente. L'importance de l'atteinte de la mémoire de travail tend à s'accroître avec l'aggravation du déclin cognitif. (16)

Les fonctions exécutives constituent un des principaux domaines de la cognition touchés dans la maladie de Parkinson, souvent précocement dans l'évolution de la maladie. Plusieurs composantes sont à prendre en compte : les capacités de planification faisant référence à l'élaboration d'un plan d'action, la résistance à l'interférence consistant à poursuivre un programme d'action en inhibant les informations non pertinentes

interférentes, la flexibilité cognitive ou capacités d'adaptation d'un plan d'action en fonction des modifications environnementales et la coordination de l'action sur la gestion d'informations diverses pour fournir une réponse adaptée. L'évaluation neuropsychologique devra explorer de manière approfondie ces différents aspects. Plusieurs tests peuvent ainsi être utilisés : le test de la tour de Londres pour l'étude des capacités de planification, des tests de fluences verbales, le test de Stroop pour la résistance à l'interférence, les Trail Making Tests A et B pour la flexibilité cognitive, etc. Le tableau 1 donne de manière non exhaustive un exemple de tests recommandés dans l'exploration des différents domaines de la cognition touchés dans la maladie de Parkinson (tirés de l'article sur les recommandations pour le diagnostic de déclin cognitif léger dans la MP, éditées par la Movement Disorder Society Task Force (17)).

Domaines cognitifs	Tests neuropsychologiques
Attention et mémoire de travail	<ul style="list-style-type: none"> <li>- WAIS-IV (ou version antérieure) Letter Number Sequencing</li> <li>- WAIS-IV Coding (ou version antérieure) ou autre tâche de substitution orale ou écrite</li> <li>- Trail Making Test a</li> <li>- Digit span backward ou digit ordering</li> <li>- Stroop color-word test</li> </ul>
Fonctions exécutives	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wisconsin Card Sorting Test (CST) ou CST modifié (Nelson's modification)</li> <li>- Test de la Tour de Londres - version de Drexel ou Stockings of Cambridge (CANTAB)</li> <li>- Tests de fluence verbale tel que la fluence littérale (COWAT ou tests similaires), fluence catégorielle (animaux, supermarché ou similaires) ou des tâches alternatives de fluence (si une version bien standardisée est utilisée). Seul un test de fluence verbale ne devrait être utilisé pour satisfaire les critères de MCI de deux tests avec performance anormale en raison de la forte relation entre ces tests.</li> <li>- Test de reproduction de l'horloge</li> </ul>
Langage	<ul style="list-style-type: none"> <li>- WAIS-IV (ou version antérieure) Similitudes</li> <li>- Confrontation Naming Task, tel que Boston Naming Test (ou la version courte validée dans la MP) ou Graded Naming Test</li> </ul>
Mémoire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apprentissage d'une liste de mots avec rappel différé et test de reconnaissance tels que Rey's Auditory Verbal Learning Test, California Verbal Learning Test, Hopkins Verbal Learning Test et Selective Reminding Test</li> <li>- Test de rappel d'un récit avec condition de rappel différé tel que la Wechsler Memory Scale-IV</li> <li>- Logical Memory subtest (ou version antérieure) ou Rivermead Behavioural Memory Test paragraph recall subtest</li> <li>- Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMt-R)</li> </ul>
Fonctions visuo-spatiales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Test de jugement d'orientation des lignes de Benton Benton's</li> <li>- Test d'organisation visuelle de Hooper/ Visual Organization Test</li> <li>- Recopiage de l'horloge (c.à.d., Royall's CLOX)</li> </ul>

**Tableau 1 : Exemples de tests pour différents domaines de la cognition dans la maladie de Parkinson (17)**

### 1.3. Le concept de déclin cognitif léger (DCL)

Le DCL est défini comme un état transitionnel vers la démence initialement décrit dans la maladie d'Alzheimer. Il fut également utilisé dans la MP suite au constat d'un spectre de dysfonction cognitive dans la MP allant du déclin cognitif léger à la démence.

L'évolution n'est néanmoins pas linéaire d'un patient à l'autre. Le DCL est associé à l'âge avancé, la durée d'évolution de la maladie et la sévérité de la maladie (18). L'altération fonctionnelle au quotidien dans le DCL n'est pas suffisante pour que l'on parle de démence mais cet état augmente le risque d'évolution vers une démence, avec 60% d'évolution vers la démence à 4 ans en cas de DCL contre 20% pour les patients parkinsoniens sans DCL (18), (19). L'atteinte cognitive dans le DCL peut ne toucher qu'un seul domaine, tel que les fonctions exécutives par exemple, ou les autres domaines également fréquemment atteints dans la MP. Le diagnostic de DCL dans la MP (MP-DCL, acronyme PD-MCI utilisé dans la littérature) peut donc être posé *en cas d'altération dans un ou plusieurs domaines cognitifs mis en évidence sur au moins deux tests neuropsychologiques, explorant le même ou deux domaines cognitifs différents parmi les cinq domaines cognitifs, sans atteinte significative de l'indépendance fonctionnelle* (selon les critères de *Parkinson Disease-Mild Cognitive Impairment* ou *PD-MCI* de (17), par l'International Parkinson and Movement Disorder Society). Plusieurs types de MP-DCL ont été décrits, reflétant probablement les variations dans la distribution et l'étendue des lésions secondaires à la maladie. Le sous-type simple-domaine est défini par l'altération de deux tests neuropsychologiques évaluant le même domaine cognitif avec des résultats dans les normes dans les autres domaines, le sous-type multi-domaines par l'altération d'au moins un test dans deux ou plus domaines cognitifs. Les tests neuropsychologiques recommandés pour le bilan des troubles cognitifs d'un patient parkinsonien sont présentés dans le tableau 1. L'utilisation d'au moins deux tests par catégorie permet d'augmenter la sensibilité de dépistage d'un déclin et de mieux typer un MP-DCL. Plusieurs études suggèrent qu'il y a deux différents types de DCL dans la MP, chacun avec une pathophysiologie et un pronostic différents (19) : un profil DCL avec au premier plan une dysfonction exécutive et une atteinte de la mémoire de travail et un

autre profil DCL avec principalement des altérations en mémoire épisodique et des capacités visuo-spatiales évoluant vers la démence.

L'évolution et l'hétérogénéité de l'altération cognitive dans la MP reflèterait la complexité du processus de la maladie, notamment en termes d'atteinte variable des systèmes catécholaminergiques et cholinergiques. Ce constat a mené au développement de la « dual syndrome hypothesis » (20) (21) proposant que la dysfonction exécutive dans la MP serait principalement en rapport avec une dysfonction fronto-striatale des déficits surtout en catécholamines et peu en acétylcholine, alors que le profil d'atteinte cognitive plus « corticale » de MP est causé par un déficit précoce et important en acétylcholine avec une dysfonction corticale postérieure et temporale préférentielle.

#### 1.4. La démence parkinsonienne

Chez plus de 60% des patients parkinsoniens, les déficits cognitifs progressent vers la démence se caractérisant par une accentuation du syndrome dysexécutif, des troubles visuo-perceptifs et des troubles de la mémoire prédominant sur la récupération. L'encodage et la consolidation d'un contenu mnésique, dépendant des structures hippocampiques, sont au contraire préservés dans la démence parkinsonienne : ce sont les processus stratégiques d'élaboration de cette trace mnésique sous contrôle des lobes frontaux qui sont déficitaires. L'orientation temporelle et spatiale, les fonctions instrumentales, sont également en général relativement bien préservées. L'aggravation sur le plan cognitif s'accompagne d'une perte d'autonomie croissante dans les activités de la vie quotidienne.

Enfin, la démence classiquement décrite dans la MP se caractérise par une accentuation et extension du déclin cognitif dans les différents domaines touchés dans la MP sans modification de la nature de ces troubles, ce qui la distingue d'une maladie d'Alzheimer.

Cette altération cognitive s'accompagne d'une majoration des troubles du comportement, notamment des hallucinations, un syndrome délirant, des troubles de l'humeur avec dépression et anxiété, des perturbations du sommeil, une apathie croissante invalidante accentuant encore le retentissement sur l'autonomie du déclin cognitif. La Movement Disorder Society a défini des critères pour le diagnostic de démence (22) dans la maladie de Parkinson avec des critères cardinaux :

1. Le diagnostic de MP répond aux critères de la United Kingdom Brain Bank de maladie de Parkinson idiopathique (23)
2. Une démence de début insidieux (évolution depuis plus de 6 mois) évoluant dans un contexte de maladie de Parkinson, avec une altération dans plus d'un domaine cognitif (parmi attention et mémoire de travail, fonctions exécutives, mémoire, langage, capacités visuo-constructives) un déclin par rapport à l'état pré-morbide, un déficit sévère invalidant la vie quotidienne non lié à l'atteinte motrice.

Comme critères mineurs, on retrouve les modifications comportementales classiquement associées (apathie, dépression et anxiété, hallucinations visuelles, troubles du sommeil, délire paranoïde).

Parmi les facteurs de risque de démence, ont été notés l'âge au-delà de 75 ans, le sexe masculin, la durée de la maladie de plus de 10 ans, une forme akinétique sévère ou avec signes axiaux marqués, un score moteur Unified Parkinson Disease Rating Scale partie III (UPDRS III) supérieur à 24, des hallucinations sous traitement, le DCL, la dépression (24) (22) ainsi que des facteurs de risque génétique tels que la mutation de la glucocérébrosidase (GBA1) impliquée dans l'agrégation de l'alphasynucleine, l'haplotype H1/H1 du gène MAPT responsable d'un dysfonctionnement de l'expression corticale de Tau, la mutation de la catéchol-o-méthyl-transférase, ainsi que l'allèle 4 de

l'apolipoprotéine (APOE4) favorisant l'évolution vers la démence comme c'est également le cas dans la maladie d'Alzheimer (25) (26).

Ces facteurs de risque permettent de détecter les patients les plus à risque mais souvent tardivement et ils sont insuffisants pour prédire une évolution certaine vers la démence ou le délai de cette évolution, d'où les recherches actuelles sur d'éventuels biomarqueurs prédictifs d'une évolution vers la démence chez un patient indemne ou au stade de déclin cognitif léger. Caractériser au mieux cliniquement les différents profils cognitifs revêt alors une certaine importance pour rechercher ensuite des corrélations entre des marqueurs physiologiques, une atteinte neuropathologique et un profil cognitif.

#### 1.5. Hétérogénéité des troubles cognitifs

Certains patients ne présentent pas d'atteinte cognitive au cours de l'évolution de la maladie, avec une prévalence variable selon les études de 40 à 75% (7) (27). Ces chiffres traduisent l'hétérogénéité dans la présentation clinique mais aussi dans la progression des troubles cognitifs dans la MP. L'utilisation de critères pré-établis pour répartir les patients dans des catégories prédéfinies normaux versus DCL versus déments devient alors discutable car n'assure pas de l'homogénéité des profils cognitifs et de leur évolution au sein d'une même catégorie. Une autre approche est de partir directement des données neuropsychologiques pour définir les différents profils. C'est ce qui a été réalisé par Dujardin et collaborateurs en 2013 (28) : sur une cohorte rétrospective de plus de 500 patients en utilisant *une approche guidée par les données neuropsychologiques* (analyse de clusters) cinq phénotypes cognitifs différents de MP ont été mis en évidence. Les sous-groupes ou clusters de patients étaient identifiés sur la base d'une faible différence intra-groupe mais forte différence entre les groupes sur certaines variables sélectionnées du bilan neuropsychologique (cf tableau 2 à la fin de l'article). L'analyse de

cluster se base sur la méthode des k-means où les similarités entre individus sont mesurées par la distance euclidienne qui les sépare (se référer à (28) pour la méthode détaillée). Cette répartition en 5 profils cognitifs a été confirmée dans la cohorte prospective CogPhenoParkII incluant 156 patients. Ils se répartissaient en (i) patients sans trouble cognitif et même avec une efficacité cognitive au-dessus des normes (25,64%), (ii) patients avec une diminution de la vitesse de traitement de l'information et de la fluence sémantique par rapport au groupe 1 sans baisse de l'efficacité cognitive globale (26,92%), (iii) patients avec une efficacité cognitive dans les normes mais moins bonne que les deux premiers groupes, des tests altérés en attention et fonctions exécutives, des patients qu'on peut assimiler à un *MP-DCL* dysexécutif (17) (37,18%), (iv) patients avec ralentissement sévère, une dégradation de l'efficacité cognitive globale et des troubles cognitifs sévères dans tous les domaines, particulièrement les fonctions exécutives (3,20% ), et (v) patients avec une dégradation importante dans tous les domaines cognitifs particulièrement en mémoire de travail et rappel en mémoire épisodique verbale (7,05 %). 8 patients répondaient aux critères de démence dans les deux derniers groupes (2 dans le groupe 4, 6 dans le groupe 5), les autres se rapprochaient du profil MCI multi-domaines avec une baisse de performance dans plusieurs domaines de la cognition. Les caractéristiques cliniques et démographiques de ces patients sont rappelées dans le tableau 1 (à la fin de l'article). L'analyse discriminante réalisée montrait que la séparation des groupes était principalement liée aux performances aux tests de vitesse de traitement de l'information, du nombre d'erreurs au test de Stroop évaluant les capacités de résistance à l'interférence, et de la fluence sémantique. Sur la base de ces trois tests, 87% des patients étaient correctement répartis. Le profil évolutif de ces groupes de patients reste à déterminer par des études longitudinales ultérieures. On peut néanmoins faire l'hypothèse par cette étude

transversale que l'homogénéité intra-groupe forte des sous-types identifiés reflète une forte cohérence clinique et pathologique. Afin de tester cette hypothèse, cette étude s'est poursuivie par une recherche de corrélats anatomiques et fonctionnels à ces groupes via la réalisation d'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle et anatomique d'une part et un enregistrement en électro-encéphalographie haute résolution d'autre part.

Notre étude a porté sur l'analyse des données en électroencéphalographie. S'agissant d'une étude originale avec une méthode jusqu'à présent jamais utilisée, pour faciliter l'interprétation des résultats et bénéficier de comparatifs avec les résultats d'études antérieures, nous avons regroupé les patients des 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> groupes en un groupe de patients avec une efficacité cognitive normale et les groupes 4 et 5 en patients avec une atteinte cognitive sévère. Nous avons gardé tel quel le groupe 3, de patients avec un déclin cognitif léger à modéré.

#### 1.6. Intérêt de la neuroimagerie dans l'étude de la cognition

On considère actuellement que les maladies neurodégénératives sont liées au dépôt toxique d'une protéine anormale dans le cerveau, que ce soit les dépôts d'alpha-synucléine dans la maladie de Parkinson ou les plaques amyloïdes et dégénérescence neurofibrillaire dans la maladie d'Alzheimer. Ces dépôts protéiques seraient à l'origine de l'activation d'une cascade de modifications biochimiques, métaboliques, structurelles et fonctionnelles qui précèderaient les symptômes cliniques de plusieurs années voire dizaines d'années. (29). Le retard d'identification du processus pathologique, déjà avancé lorsque le diagnostic est fait, est certainement l'une des raisons de l'échec des tentatives de traitement au cours des dernières années. L'identification de biomarqueurs pour faire le lien entre la protéinopathie et la pathologie est donc un enjeu majeur pour

un diagnostic précoce et la compréhension de la physiopathologie de la maladie. L'imagerie est un outil précieux pour étudier un processus pathologique in vivo. L'intérêt sur les techniques de connectivité cérébrale a fortement augmenté ces dix dernières années (plus de 2300 publications sur le sujet selon la revue de (30)) et on considère de plus en plus les marqueurs de connectivité cérébrale comme de bons candidats au dépistage précoce et au suivi de la propagation d'un déclin cognitif au cours d'une pathologie neurodégénérative.

Les techniques de neuroimagerie les plus utilisées dans l'exploration fonctionnelle de l'activité cérébrale et en particulier de la cognition sont l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ainsi que la magnéto et électroencéphalographie (MEG et EEG). EEG et MEG sont deux techniques permettant d'enregistrer directement l'activité provenant des neurones corticaux, tandis que l'IRMf déduit indirectement des variations hémodynamiques du sang oxygéné (signal BOLD blood oxygen level-dependent) le degré d'activation d'une région cérébrale donnée. L'IRMf se distingue par une bonne résolution spatiale (de l'ordre du millimètre) mais une mauvaise résolution temporelle (de l'ordre de la seconde), limitant la bande passante à 0.001-0.5Hz contre 1-100Hz en EEG/MEG, techniques qui ont en revanche comme inconvénient une moins bonne résolution spatiale (de l'ordre du millimètre au centimètre) avec le problème d'enregistrement des sources profondes.

L'EEG a pour avantage sur la MEG une facilité d'accès et un coût faible. L'augmentation du nombre d'électrodes (de 21 en EEG standard jusqu'à 256 électrodes en recherche) a permis d'améliorer la résolution spatiale et de réaliser des analyses de sources, c'est-à-dire de rechercher des générateurs d'activités électriques cérébrales. Il a été également démontré récemment qu'au-delà de 64 électrodes pouvaient être réalisées des analyses de la connectivité fonctionnelle pour étudier les réseaux cérébraux (31) (32). L'EEG

bénéficie par ailleurs d'une très bonne fiabilité par rapport à l'effet test-retest qu'on rencontre inévitablement lors de la réalisation répétée de tests neuropsychologiques au cours d'un suivi. Plusieurs études ont ainsi confirmé la faible variabilité notamment dans la bande de fréquence alpha des différents paramètres EEG au cours du temps (33) (34) même en prenant en considération l'âge.

L'analyse du signal EEG donne des informations sur les réseaux cérébraux impliqués dans la genèse des rythmes et leurs perturbations éventuelles en pathologie neurodégénérative pourraient fournir des marqueurs électrophysiologiques précoces de déclin cognitif dans des populations à risque.

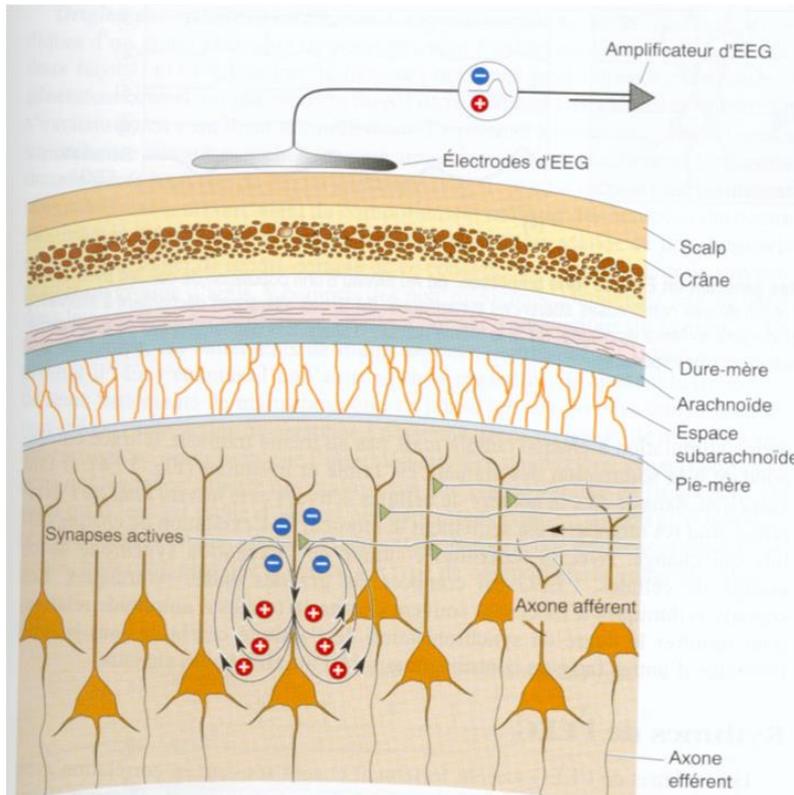
## 2) L'utilisation de l'EEG en recherche

### 2.1. Bases neurophysiologiques de l'EEG

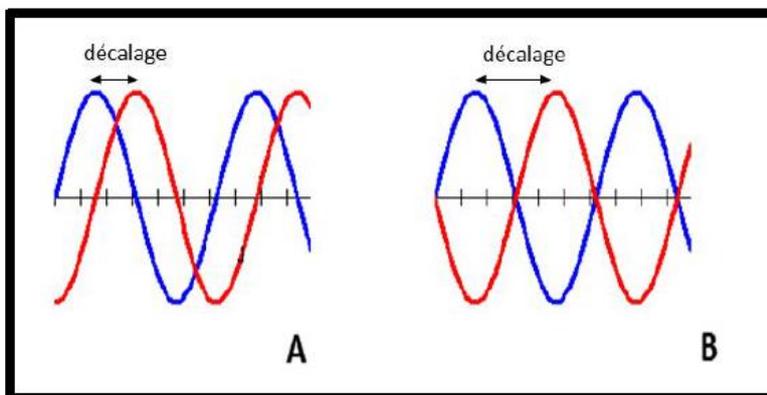
L'ouverture des canaux ioniques présents à la membrane des neurones permet au travers d'une synapse la diffusion d'une activité électrique d'un neurone à l'autre. La sommation de potentiels post-synaptiques de plusieurs milliers de neurones disposés parallèlement entre eux est à l'origine de l'activité enregistrée en EEG. Le signal EEG résulte de la mesure de différences de potentiel par des électrodes disposées sur le scalp. Ce sont surtout les cellules pyramidales, des couches IV et V du cortex, qui participent à l'activité EEG. L'amplitude du signal émis par chaque neurone étant faible, c'est la synchronisation de milliers de neurones corticaux organisés en réseaux qui permet la production spontanée d'oscillations physiologiques générant des rythmes coordonnés (35) (Figure 1).

Le signal EEG est classiquement modélisé comme la somme d'ondes sinusoïdales. Chaque onde sinusoïdale se définit par trois caractéristiques : sa fréquence, son amplitude et sa phase. La phase du signal correspond à l'intervalle séparant l'instant

initial et l'instant où le signal coupe l'axe des abscisses pour la première fois, elle s'exprime en degrés. La différence de phase est une grandeur utile permettant de comparer deux signaux de même fréquence entre eux (dits en phase si les signaux sont superposés, sinon il y a un déphasage s'il existe un décalage temporel entre eux cf Figure 2) (36)



**Figure 1** : Bases physiologiques de l'enregistrement de l'EEG (37)



**Figure 2** : Exemples de deux signaux de même fréquence et amplitude avec un décalage de phase de 90 degrés sur la figure de gauche (A), de 180 degrés sur la figure de droite (B) (36)

Le signal EEG peut être représenté dans le domaine temporel (c'est-à-dire comme une variation d'amplitude en fonction du temps) ou dans le domaine fréquentiel avec une étude de la variation de puissance en fonction de la fréquence du signal. Le spectre fréquentiel est subdivisé en plusieurs bandes : delta (2-4Hz), thêta (4-7Hz), alpha (8-12Hz), bêta (13-30Hz) et gamma (30-80Hz). On subdivise parfois l'alpha en alpha1 (8-10Hz) et alpha2 (10-12Hz) ainsi que le bêta en bêta1 (13-20Hz) et bêta2 (20-30Hz) suivant les résultats d'études sur la cognition définissant différents rôles fonctionnels de chaque bande de fréquence, permettant alors de définir un rythme.

La prédominance d'un rythme au repos est physiologiquement à corrélérer à l'état de vigilance et d'activité cérébrale d'un sujet. Des modifications spectrales de l'EEG dans les différentes bandes de fréquence peuvent être corrélées à certains processus cognitifs, mais aucune oscillation corticale ne peut être assignée à un seul processus, chacune intervenant dans différents processus cognitifs. Le rythme lent delta prédomine dans les régions postérieures lors du sommeil lent profond. Dans la veille, une synchronisation dans la bande delta a été observée lors de certains processus cognitifs tels que la prise de décision, la flexibilité et l'inhibition (38). Le rythme thêta serait généré par les régions temporales et survient lors de l'endormissement et du sommeil léger, les oscillations dans cette bande de fréquence sont en lien avec les processus d'attention focalisée, d'encodage de nouvelles informations en mémoire (39), d'apprentissage d'informations structurées et dans la mémoire de travail. Le rythme de fond dominant dans la veille au repos les yeux fermés est dans la bande de fréquence alpha et prédomine sur les régions postérieures. L'activité alpha est modulée par des interactions thalamo-corticales et cortico-corticales facilitant ou inhibant la transmission d'informations sensori-motrices ou la récupération d'informations sémantiques d'un stockage cortical (40). Dans la condition d'un repos éveillé, le rythme alpha1 de fréquence

basse (8-10Hz) peut être observé dans des réseaux largement distribués et reflète l'éveil cérébral et la préparation attentionnelle d'un sujet (41). En parallèle, l'activité alpha2 haute fréquence (autour de 10-12Hz) reflète les oscillations de systèmes neuraux plus sélectifs notamment pour l'élaboration d'informations sensori-motrices et sémantiques (39). Le rythme bêta prédomine chez l'adulte éveillé au repos sur les régions plus antérieures frontale et rolandique, et intervient dans la mobilisation volontaire de l'attention, l'encodage et consolidation d'informations sensorielles (42). La survenue d'un rythme gamma est associée aux processus de perception, mémoire, traitement du langage et de l'information sensorielle (43) (36).

En cas de pathologie, la prédominance et la localisation de ces rythmes se modifient.

## 2.2. Méthodes de traitement du signal EEG

### 2.2.1. Paradigmes de repos versus tâche cognitive

Il existe plusieurs méthodes d'investigation de l'activité oscillatoire neuronale. On peut étudier les modifications de l'activité cérébrale après un stimulus (Event-Related Potential, ERP) par l'enregistrement de l'activité évoquée (= synchronisation neuronale directement en lien avec le stimulus, de faible amplitude et survenant à une latence stable par rapport au stimulus) et de l'activité induite (à savoir la modification de l'activité d'un réseau de neurones du fait du changement de connectivité fonctionnelle de ce réseau, induite par le stimulus) ou au repos. A contrario, l'étude du signal au repos a pour grand avantage de ne pas nécessiter de systèmes de stimulation ou l'enregistrement du comportement d'un sujet et elle n'est pas influencée par la fatigue ou l'anxiété typiquement associées à la performance d'une tâche. Par ailleurs, les rythmes d'EEG corticaux de repos peuvent être enregistrés dans des conditions expérimentales hautement comparables chez des sujets normaux et chez des sujets atteints d'une

pathologie neurodégénérative impliquant la motricité comme la maladie de Parkinson avec ou sans atteinte cognitive.

Le choix d'un paradigme de repos a déjà été largement validé par des études antérieures sur l'exploration des réseaux de repos en IRMf ainsi qu'en EEG/MEG, avec la mise évidence d'un nombre limité de patterns d'activités de repos reproductibles, de réseaux cérébraux mis en jeu en l'absence de performance de tâche (pour une revue : (44)). Ces résultats suggèrent que les patterns de connectivité de repos sont le résultat robuste et spécifique d'activités neurales intrinsèques.

Nous n'évoquerons ici que les méthodes d'analyse du signal EEG enregistré au repos qui ont l'avantage de ne pas reposer sur une modalité d'activation spécifique, sur le choix d'une tâche spécifique.

C'est principalement en IRM fonctionnelle que plusieurs réseaux activés au repos ont été identifiés, dont le principal est le default mode network (DMN). Le DMN inclue plusieurs régions cérébrales tels que le gyrus cingulaire antérieur et postérieur, les régions pariétales latérales et les régions temporo-mésiales et latérales. Certaines de ces régions (cingulaires postérieures et précuneï) sont fortement connectées avec le reste du cerveau et de récentes études ont mis en avant le rôle crucial de ces régions du DMN comme composantes-clés de sous réseaux et de fonctions spécifiques. Il n'a pas été mis en évidence à ce jour de correspondances directes entre DMN et un réseau de repos spécifique en EEG ; Laufs et collaborateurs en 2008 (45) mettaient en évidence dans une revue des études ayant combiné EEG et IRMf que plusieurs patterns EEG pouvaient être corrélés au DMN, et inversement des oscillations neurales très similaires pouvaient correspondre à plusieurs oscillations hémodynamiques. L'une des raisons de cette observation repose sur le fait que signaux BOLD et EEG sont générés différemment et affichent des propriétés temporo-spatiales différentes.

En EEG, l'activité oscillatoire enregistrée au repos peut être analysée de plusieurs manières (qui peuvent être combinées) :

- Quantification des différents rythmes EEG contenus dans un signal par des méthodes de décomposition spectrale avec calcul de puissance dans différentes bandes de fréquence.
- Localisation des sources, des générateurs corticaux des signaux perçus à la surface du scalp par des algorithmes de reconstruction.
- Etude de l'interaction de régions corticales entre elles par des mesures de connectivité fonctionnelle.

Nous allons revenir sur chacune de ces méthodes, brièvement pour les deux premières, plus longuement sur les modalités d'étude de la connectivité fonctionnelle cérébrale.

### 2.2.2. Analyse spectrale

L'analyse spectrale est une technique linéaire de traitement du signal EEG (basée sur le concept du caractère stationnaire du signal). C'est une méthode permettant de décomposer un signal EEG complexe en son contenu fréquentiel en recourant au calcul de l'amplitude des oscillations dans chaque bande de fréquence. Les amplitudes sont représentées par leurs carrés, appelés puissances. La totalité de la puissance dans chaque bande de fréquence est appelée puissance spectrale et peut-être représentée par un graphe (figure 3). Ainsi, la puissance spectrale reflète la quantité d'activité dans des bandes de fréquence. Les bandes de fréquence choisies sont celles classiquement utilisées en EEG (delta, thêta, alpha, bêta et gamma) (46).

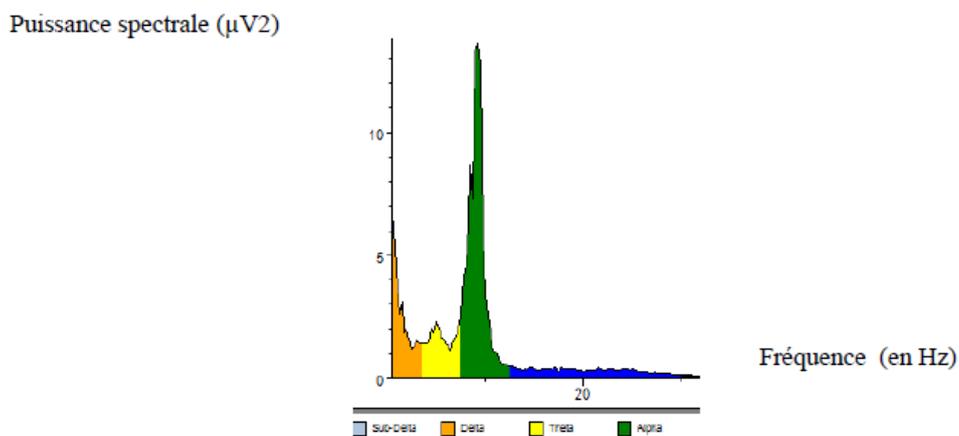
La puissance spectrale peut être absolue ou relative : la puissance absolue dans une bande fréquence donnée correspond à l'ensemble des valeurs de puissance mesurées, tandis que la puissance relative est la puissance dans une bande de fréquence donnée

divisée par la somme des puissances mesurées sur l'ensemble du spectre fréquentiel. On peut également s'intéresser à la *puissance globale* moyennée sur l'ensemble du cortex ou à la *puissance régionale* moyennée dans une région donnée. Traditionnellement, cinq régions dans chaque hémisphère sont choisies : frontale, centrale, pariétale, temporale, occipitale.

Dans une analyse spectrale, un autre paramètre d'intérêt est également souvent mesuré : le pic de fréquence qui correspond à la fréquence associée à la valeur de puissance maximale.

Au repos les yeux fermés, la puissance maximale est dans la bande de fréquence alpha et dans les régions postérieures pariéto-occipitales.

La puissance spectrale donne une idée de la synchronisation locale intra corticale, par opposition aux méthodes de connectivité fonctionnelle qui mesurent la synchronisation à distance entre différentes régions corticales.



**Figure 3** : Puissance spectrale calculée par la transformée de Fourier (FFT) avec pic de fréquence dans la bande alpha (vert), en orange bande delta, en jaune bande thêta, en bleu bande bêta.

### 2.2.3. Analyse de source

L'analyse de l'activité enregistrée en scalp peut être complétée par une analyse de source consistant à rechercher les générateurs corticaux de cette activité EEG enregistrée en surface. En effet, l'activité de scalp n'est qu'une représentation indirecte

de l'activité cérébrale : d'une part, plusieurs électrodes de scalp enregistrent l'activité d'une même source du fait de la nature même du signal (effet du champ de diffusion (47)), d'autre part, doit être prise en compte la propagation du signal au travers d'un volume de conduction fait de différentes couches de tissus cérébraux responsable d'une dispersion du signal (« blurring effect » (48)). Ce type d'analyse est utile notamment pour la recherche des générateurs des potentiels évoqués enregistrés en scalp, mais aussi dans les analyses de connectivité fonctionnelle afin d'étudier la communication des aires cérébrales entre elles. La précision de la localisation de source augmente avec le nombre de sites d'enregistrement (49). La reconstruction de l'activité cérébrale dans l'espace-source consiste à résoudre le problème inverse (localisation et séparation des sources, c'est-à-dire déterminer le/les générateurs d'une activité enregistrée au niveau cortical). Il existe diverses méthodes d'analyse de source, les plus connues utilisées aussi bien en physiologie qu'en pathologie sont : la Minimum Norm Estimate dans sa version pondérée (wMNE en 1994 (50)), la Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (LORETA en 1994 (51)) et sa version modifiée Standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (sLORETA en 2002 (52)). L'application de ces algorithmes peut être couplée avec des méthodes de connectivité fonctionnelle, ce qui permet encore de réduire les problèmes posés par le volume de conduction et le champ de propagation, incomplètement résolus par les méthodes d'analyse de source (53).

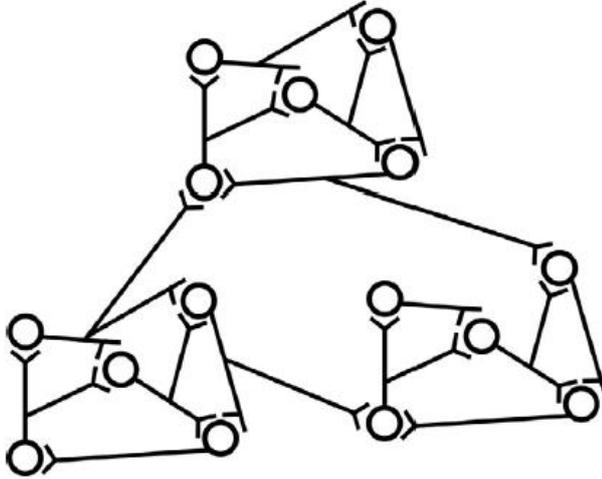
#### 2.2.4. Étude de la connectivité fonctionnelle

##### a) Le connectome

Les neurones ont une organisation en réseau. Ils communiquent entre eux par le biais de synapses entre leurs ramifications, chaque neurone étant ainsi doté d'extrémités dendritiques gérant l'information entrante et d'un axone gérant le flux sortant. La synapse

se forme entre extrémités dendritiques et axone. Il existe dans le cerveau humain approximativement  $8,6 \times 10^{11}$  neurones et  $10^{14}$  synapses. (54). Chaque neurone ne fait synapse qu'avec un nombre limité d'autres neurones. La connectivité d'un réseau cérébral est donc clairsemée de même que son activation car au-delà même de ces connexions structurelles entre neurones, seul 1 à 3% des neurones s'activent à chaque instant (55). Pour reconstruire l'architecture neuronale, donner une représentation du « connectome » cérébral et faire le lien entre structure et fonction, de nouveaux outils mathématiques complexes ont été proposés. Ces outils ont permis de réaliser que des systèmes complexes relativement différents partagent souvent des principes-clés d'organisation qui peuvent être quantifiés par les mêmes paramètres (56). En d'autres termes, de nombreux systèmes complexes présentent des comportements macroscopiques étonnamment similaires en dépit de profondes différences à l'échelle microscopique, des éléments les composant et de leurs mécanismes d'interaction. Un exemple d'organisation macroscopique a priori ubiquitaire parmi les systèmes complexes est l'architecture en « petit monde » observée dans plusieurs études empiriques sur les réseaux cérébraux structurels et fonctionnels d'animaux ou d'êtres humains, et ce à différentes échelles temporelles et spatiales (pour une revue, (57)). L'organisation en « petit monde » suggère un équilibre optimal entre les capacités d'intégration globale des informations et de ségrégation du réseau, optimisant ainsi à la fois l'efficacité globale et nodale. La ségrégation fonctionnelle dans le cerveau est la capacité d'occurrence de processus très spécialisés au sein d'un regroupement de régions cérébrales densément interconnectées ; il est possible de l'évaluer en quantifiant le nombre de regroupements en « cluster ». L'intégration fonctionnelle cérébrale reflète la capacité à rapidement combiner des informations spécialisées provenant de régions cérébrales distantes les unes des autres. On peut l'estimer en étudiant la facilité avec laquelle les régions

communiquent entre elles, en déterminant la longueur du chemin qui les sépare (plus il est court et direct, plus l'intégration est aisée) (figure 4).



**Figure 4 :** Représentation schématique d'un réseau cérébral avec trois « clusters » de neurones fortement connectés au sein d'un cluster. Les 3 clusters n'ont que peu de connexions entre eux, en cohérence avec l'organisation en « petit monde » (tiré de (58))

Chez l'animal, les techniques d'exploration des propriétés structurelles d'un réseau passent par la dissection, la coloration ou des méthodes de marquage axonal pour cartographier les connexions de substance blanche. Chez l'humain, des cartographies ont été construites d'un point de vue structurel à partir de l'imagerie de diffusion (Diffusion Tensor Imaging DTI). Pour explorer le réseau cérébral d'un point de vue fonctionnel, les diverses études sur le sujet ont utilisé l'IRM fonctionnelle, l'électroencéphalographie, la magnétoencéphalographie.

Le but des études de la connectivité cérébrale est ainsi de tenter d'appréhender les modifications induites par des processus pathologiques au cours des pathologies neurodégénératives.

#### b) Calcul de la connectivité fonctionnelle en EEG

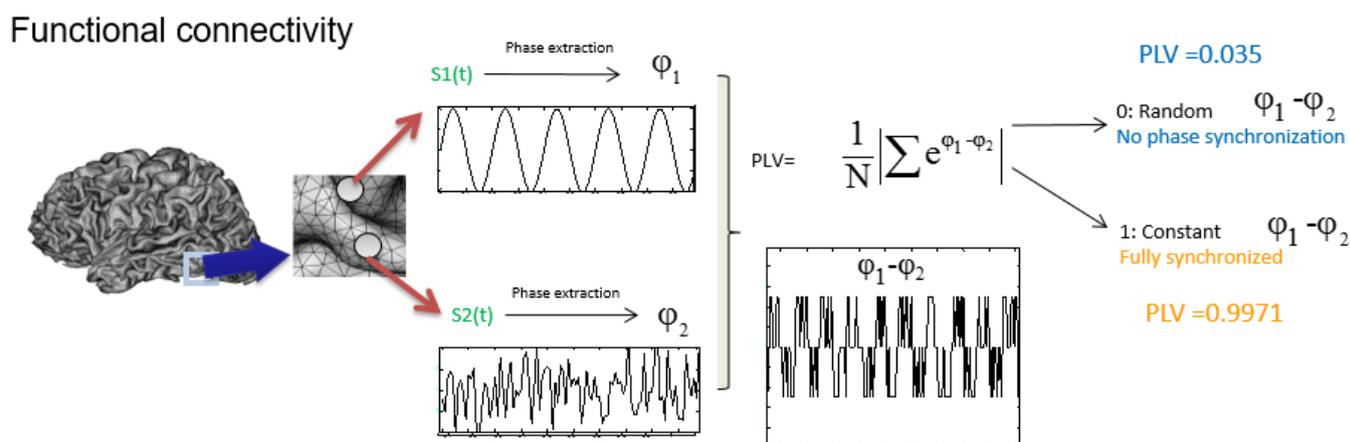
La connectivité fonctionnelle se définit simplement comme la corrélation temporelle entre deux évènements neurophysiologiques distants. En électroencéphalographie, la connectivité fonctionnelle mesure la dépendance statistique entre des activations

neuronales. Par l'étude de la connectivité fonctionnelle nous pouvons explorer le fonctionnement cérébral normal qui repose sur l'interaction de différentes régions cérébrales intégrées dans un réseau d'une grande complexité (59). Les mesures de connectivité fonctionnelle déterminent la force de couplage fonctionnelle entre populations neuronales distribuées, aussi appelée synchronisation.

Plusieurs méthodes de calcul de la connectivité fonctionnelle ont été proposées. On peut les répartir en deux catégories : méthodes de corrélation linéaires et méthodes de corrélation non linéaires selon l'hypothèse faite sur le couplage statistique entre les signaux. Une des méthodes traditionnelles, linéaire, est le calcul de la cohérence spectrale (60) qui quantifie la synchronisation temporelle de séries de temps EEG entre des paires d'électrodes dans le domaine fréquentiel et peut être ainsi estimée par une transformée de Fourier. Une méthode plus sensible a ensuite été proposée, la probabilité de synchronisation (synchronization likelihood, SL) prenant en compte à la fois les interdépendances linéaires et non linéaires entre signaux issus de régions cérébrales distribuées.

Actuellement, sont privilégiées les méthodes non linéaires devant la non linéarité intrinsèque de l'activité neuronale, notamment les méthodes de synchronisation de phase. Une présentation des différentes méthodes actuellement disponibles avec les avantages et inconvénients de chacune est proposée dans une revue de Van Diessen et collaborateurs en 2015 (61) qui souligne les problèmes méthodologiques d'interprétation actuels des études portant sur la connectivité fonctionnelle cérébrale en EEG et MEG. Une des solutions évoquées comme parade aux principaux écueils méthodologiques était de combiner la localisation de source et une robuste méthode de connectivité fonctionnelle. Une étude méthodologique (32) a comparé plusieurs combinaisons d'algorithmes de localisation de source et de connectivité fonctionnelle en EEG haute

résolution sur une tâche de reconnaissance et dénomination d'image, tâche pour laquelle le réseau cérébral impliqué a été largement décrit en imagerie fonctionnelle (données d'IRM fonctionnelle et de tomographie par émission de positons). La combinaison retenue donnant la meilleure performance avec un réseau identifié le plus proche du réseau attendu était le weighted Minimum Norm Estimator (wMNE) couplée à la méthode de synchronisation de phase Phase Locking Value (PLV), décrite par Lachaux et collaborateurs en 1999 (62). La méthode PLV mesure les modulations de différences de phase instantanées moyennées entre deux séries de temps (autrement dit l'importance de la covariance de phase entre deux signaux) (Figure 5).

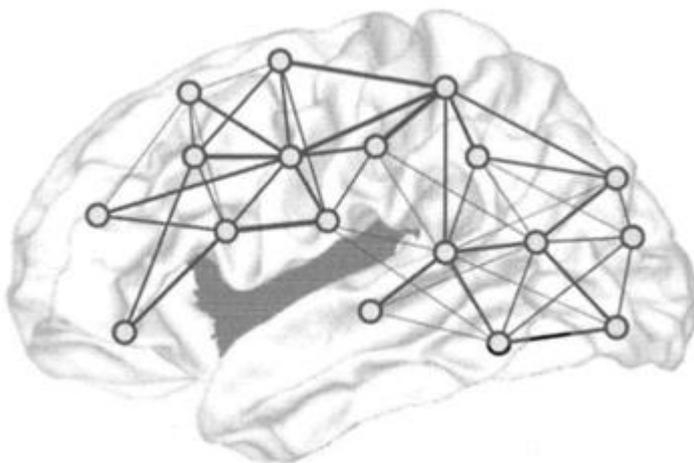


**Figure 5** : Représentation du calcul de la connectivité fonctionnelle entre deux régions par la méthode PLV : mesure de l'interaction réelle entre deux oscillations par la quantification de la covariance de phase entre deux signaux, indice de synchronisation allant de zéro (pas de synchronisation) à 1 (synchronisation complète) (auteur : Mahmoud Hassan)

La tendance générale du couplage fonctionnel et sa perturbation par des pathologies cérébrales focales ou diffuses peuvent aussi être étudiées par le calcul de paramètres décrivant l'organisation d'un réseau neural. Le calcul de ces paramètres dérive de la théorie des graphes (pour une revue (57)).

### c) Connectivité et théorie des graphes

Le bon fonctionnement cérébral requiert à la fois une spécialisation et une bonne intégration globale des informations. La théorie des graphes appliquée aux neurosciences rend possible la caractérisation précise structurelle et fonctionnelle de réseaux cérébraux en offrant une visualisation des propriétés fondamentales de l'architecture et de l'organisation dynamique de la communication neuronale. (57). Un graphe est défini simplement par des nœuds reliés entre eux par des connexions et pouvant être orienté ou non. Lorsqu'on applique un graphe au monde réel, le graphe fournit une représentation abstraite des éléments d'un système et de leurs interactions. En EEG, les nœuds correspondent aux électrodes d'enregistrement pour les analyses de scalp, aux régions corticales spécifiques pour les analyses de source. Les liens correspondent aux connexions entre les nœuds et représentent les valeurs de connectivité fonctionnelle (Figure 6). Il est important de préciser que les connexions fonctionnelles relient des régions temporellement corrélées en termes d'activité mais qui peuvent être non reliées sur le plan anatomique. Il n'y a donc pas de lien direct entre connectivité structurelle et fonctionnelle.



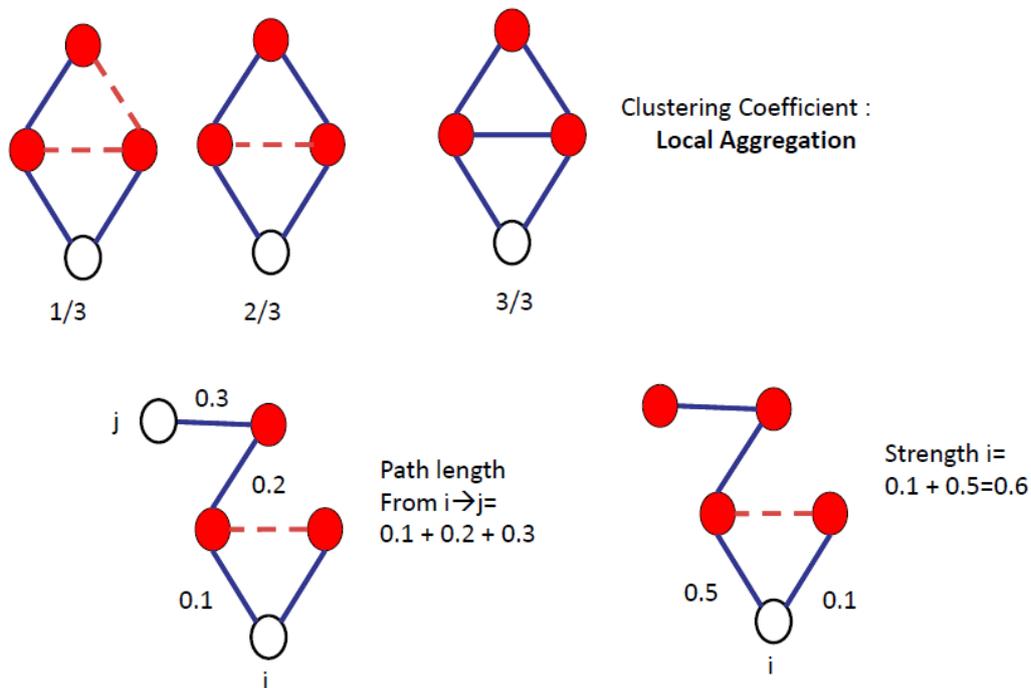
**Figure 6** : Principe de la théorie des graphes, image tirée de *Networks of the brain*, Sporn 2011 (63)

La nature des nœuds et des liens dans des réseaux cérébraux individuels est déterminée par la combinaison de méthodes de cartographie cérébrale, de schémas de parcellisation anatomique et de mesures de connectivité. Le découpage cortical en régions d'intérêt doit couvrir intégralement la surface du cortex, sans chevauchement entre les régions. Ensemble, nœuds et liens forment les éléments de base du réseau. Un réseau est représenté par une matrice de connectivité où rangs et colonnes désignent les nœuds, tandis que les entrées de la matrice désignent les liens/connexions. Une matrice peut être pondérée ou binaire, dans ce dernier cas les liens désignent la présence ou l'absence de connexions (avec choix d'une valeur seuil de connectivité en dessous de laquelle on considère la connexion comme inexistante, donc le lien ne peut prendre que 2 valeurs : 0 ou 1). Dans les matrices pondérées, chaque lien est doté d'un poids correspondant à la valeur de connectivité (comprise en 0 et 1, traduisant la force de la relation entre deux nœuds, de non corrélées à très corrélées). Les matrices pondérées sont plus difficiles à interpréter mais apportent une information plus précise sur l'organisation du réseau, notamment sur l'influence de liens faibles potentiellement non significatifs. De cette matrice peuvent être déduites plusieurs mesures de caractéristiques réseau locales et globales, dont certaines sont détaillées dans l'annexe (Figure 7) :

- La force d'un nœud, correspondant à la somme des poids de toutes les connexions du nœud
- Le coefficient de regroupement ou Clustering (CC) correspond au rapport entre le nombre de connexions d'un nœud avec ses voisins les plus proches et le nombre de connexions possibles. C'est un paramètre qui donne la tendance d'un réseau à s'organiser localement en circuit ; il représente ainsi le poids des connexions

locales dans le fonctionnement du réseau. C'est un indicateur de la capacité de ségrégation fonctionnelle d'un réseau.

- La longueur du chemin caractéristique ou Minimum Path Length (PL) est un paramètre qui évalue les capacités d'intégration d'un réseau. Une bonne faculté d'intégration suppose la capacité à rapidement combiner des informations provenant de régions cérébrales différentes. Il s'agit d'une valeur moyennée de l'ensemble des chemins les plus courts entre toutes les paires possibles de régions où le chemin le plus court entre deux nœuds est défini par le chemin avec le poids total le plus élevé.
- L'efficacité globale (Eg) est dérivée du PL, ce paramètre correspond à la densité de connexions à longue distance et reflète l'efficacité globale du réseau.

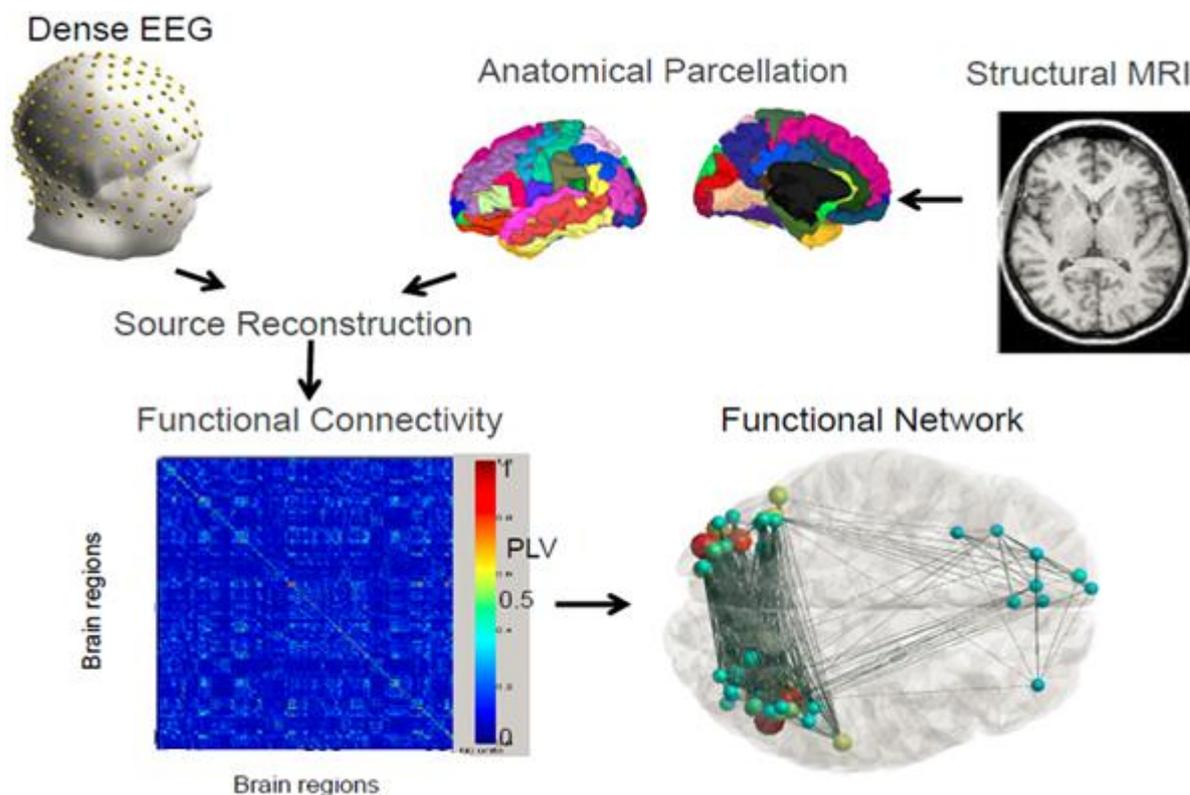


**Figure 7 : Les principaux paramètres témoignant de l'organisation du réseau**

D'autres paramètres peuvent être étudiés, tels que la modularité, la centralité d'un réseau avec une organisation en « hub » de régions hyper-connectées ainsi que la résilience du

réseau (ou capacité à s'adapter, prendre un chemin détourné en cas de connexions altérées).

La figure 8 illustre les principales étapes pour obtenir un réseau fonctionnel à partir des données EEG haute résolution dans une méthode combinant localisation de source et connectivité (décrite dans (32) (64)).



**Figure 8 : Obtention d'un réseau de connectivité fonctionnelle en EEG haute résolution. Plusieurs étapes :** 1/ obtention des données d'EEG au repos avec >64 électrodes d'enregistrement 2/ Parcellisation d'une IRM anatomique en régions d'intérêt (par exemple, atlas Desikan-Killany 68 régions d'intérêt) 3/ reconstruction des sources du signal enregistré en scalp 4/ Calcul des valeurs de connectivité fonctionnelle entre régions deux à deux, établissement d'une matrice de connectivité 5/ calcul des paramètres réseaux d'intérêt (auteur : Mahmoud Hassan)

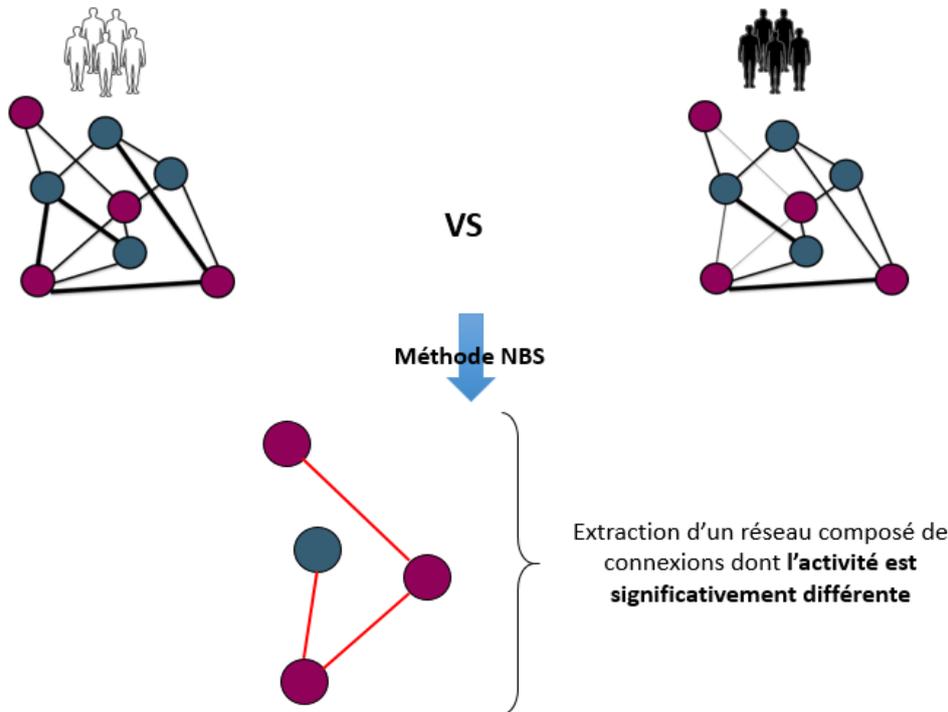
#### d) Comparaison de réseaux entre eux : la méthode Network-Based Statistics

Pour interpréter les données de connectivité, on peut soit calculer des paramètres réseau d'intérêt comme décrits ci-dessus, ce qui nous donne une idée de l'organisation globale du réseau, ou on peut faire le choix de directement comparer les réseaux entre eux, de

tester chaque connexion à la recherche d'une modification de connectivité entre régions deux à deux. Tester l'hypothèse d'intérêt (par exemple une altération de connectivité) sur chaque connexion réseau permet de gagner en puissance de localisation d'éventuelles anomalies, mais au prix d'un nombre massif de comparaisons multiples. Les méthodes statistiques traditionnelles de correction des comparaisons multiples (Bonferroni, False discovery rate) ne sont pas adaptées à ce type d'analyse. Une nouvelle méthode, de type non paramétrique, appelée Network-Based Statistics (NBS) a été proposée par l'équipe de Zalesky en 2010 (65). La NBS fonctionne comme suit : le test statistique appliqué à chaque lien est seuillé (valeur seuil  $T$ ) pour construire un panel de liens supraliminaires. Toute structure connectée, ou « composant » dans le langage graphique, présente parmi l'ensemble des liens supraliminaires est alors identifiée (Figure 9). Une valeur de  $p$  est alors attribuée à chaque composant identifié par comparaison de la taille du composant à une distribution nulle des tailles maximales de composants grâce à un test de permutation. Cette démarche permet d'obtenir une valeur de  $p$  corrigée pour les comparaisons multiples (détails de la méthode, (65)). L'un des principaux inconvénients de cette méthode est le choix relativement arbitraire du seuil définissant les liens supraliminaires. Il est donc recommandé de tester différents seuils afin de juger de la sensibilité du seuil choisi. L'autre aspect important est que seul un composant peut être retenu comme significatif, et non une connexion prise isolément dans ce composant, ce qui nuit donc au pouvoir localisateur de cette méthode.

Ces méthodes de traitement du signal EEG ont permis au cours des dernières années de décrire les altérations de la synchronisation neuronale avec l'âge et a fortiori dans les pathologies neurodégénératives, donnant l'espoir d'une meilleure compréhension des mécanismes en jeu dans les processus neurodégénératifs mais également de pouvoir à

terme mieux cibler les patients à risque d'évoluer vers la démence et justifiant donc d'un traitement.



**Figure 9 :** Représentation schématique de la méthode Network-Based Statistics (NBS)  
(auteur : Clément Bournonville)

### 3) Perturbation de l'EEG avec l'âge et en pathologie neurodégénérative

#### 3.1. Synchronisation neuronale et cognition

La synchronisation de l'activité neuronale à l'intérieur et entre des régions cérébrales distinctes est une propriété fondamentale des réseaux corticaux et sous corticaux à l'origine de multiples fonctions incluant les processus moteurs et cognitifs, notamment la préparation du mouvement, l'intégration sensori-motrice, l'attention et la mémoire de travail (59). De nombreuses pathologies cérébrales sont associées à des perturbations de cette synchronisation neuronale locale et inter-régionale, perturbations qui se manifestent notamment dans l'activité de repos cérébrale (66), avec des corrélations démontrées entre les perturbations fonctionnelles observées dans ces pathologies et les

mesures de synchronisation neuronale de repos, notamment dans la maladie de Parkinson.

### 3.2. Modifications de l'EEG avec l'âge

L'EEG de repos évolue avec l'âge physiologique, avec une modification graduelle du profil de puissance spectrale, s'exprimant par une diminution prononcée de l'amplitude de l'alpha (8-13Hz), un ralentissement global de l'activité de fond EEG couplé à l'augmentation en puissance des fréquences lentes delta et thêta (39). Peu d'études se sont concentrées sur les variations de connectivité fonctionnelle en EEG en fonction de l'âge. Des études principalement en IRM fonctionnelle montrent une tendance à la baisse de la connectivité fonctionnelle avec l'âge, une baisse non uniforme selon les régions cérébrales (67) (68). Les études du connectome utilisant la théorie des graphes mettent en évidence une diminution de la connectivité cérébrale globale, une modification de l'équilibre entre capacités d'intégration globale des informations et de ségrégation locale résultant à une baisse d'efficacité locale et globale. Il a également été mis en évidence une augmentation de connectivité avec l'âge, possiblement liée à des changements de stratégies neurales ou de mécanismes compensatoires en rapport avec le vieillissement. (pour une revue,(69)).

### 3.3. Modifications de l'EEG en pathologie neurodégénérative

#### 3.3.1. Variation de puissance spectrale

##### a) Dans la maladie d'Alzheimer

Les modifications constatées avec l'âge semblent s'accroître chez les patients atteints d'une pathologie neurodégénérative. Si on les compare avec des sujets âgés sains, l'EEG enregistré chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer présente une puissance augmentée dans les bandes de fréquence delta (2-4Hz) et thêta (4-8Hz) de manière diffuse à la surface du scalp et une baisse de la puissance de l'alpha postérieure

(8-12Hz) et/ou du bêta (13-30Hz) (70). Le gradient antéro-postérieur change dans la maladie d'Alzheimer, avec une activité alpha qui se déplace vers les régions frontales sur un tracé EEG enregistré au repos. Cette différence de gradient distingue les patients MA des patients MCI amnésiques : la puissance maximale dans l'alpha et le bêta se déplace vers les régions plus antérieures chez des patients MA par rapport à des sujets MCI et des sujets sains (71). Encore plus intéressant, plusieurs études longitudinales ont montré que la baisse de puissance dans les bandes alpha et bêta, l'augmentation dans les bandes thêta et delta et le ralentissement de la fréquence moyenne de l'EEG prédisaient d'une certaine façon le passage de MCI à démence après un an de suivi (72) (73), tandis qu'une puissance élevée du rythme alpha postérieure prédisait au contraire une stabilité de la fonction cognitive globale chez des sujets MCI à 1 an (74).

La puissance spectrale de l'EEG de repos était corrélée à l'atrophie cérébrale dans les régions typiquement touchées dans la MA suivant les techniques d'IRM anatomique, avec une corrélation entre l'atrophie hippocampique et les variations de puissance dans les bandes delta, thêta et alpha chez des patients MCI et MA. Des corrélations similaires entre hypométabolisme (en tomographie par émission de positon), hypoperfusion (scintigraphie à l'HMPAO) et variations spectrales en EEG ont été observées. Il a également été très régulièrement démontré dans les études une corrélation entre la puissance des rythmes EEG enregistrés au repos yeux fermés et l'évaluation cognitive de sujets MCI ou MA. Ces observations ouvrent la perspective de l'utilisation de scores composites utilisant toutes ces données d'imageries fonctionnelles et anatomiques couplées aux données neuropsychologiques pour le diagnostic, suivi et pronostic de patients MA, MCI ou à risque de développer la maladie (pour une revue, (75)).

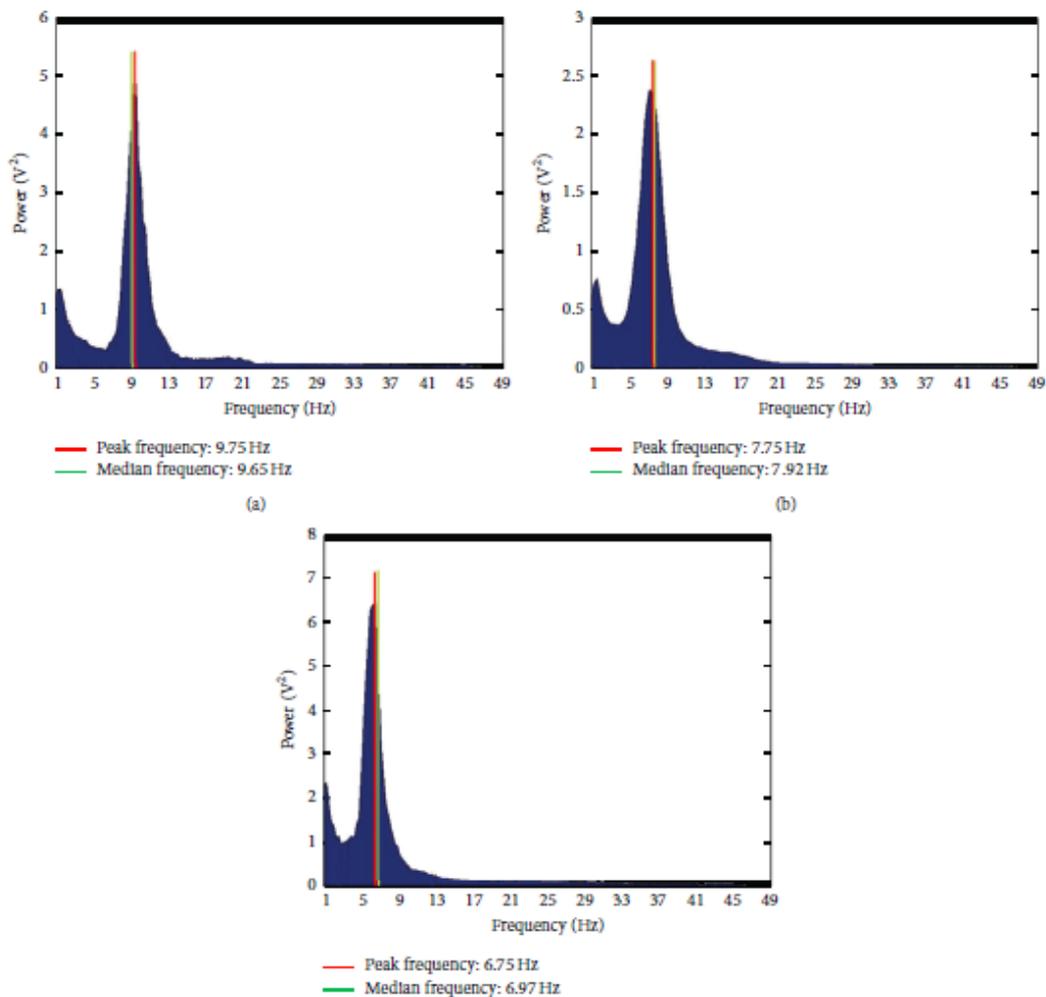
b) Dans la maladie de Parkinson :

La démence dans la MP est également associée à un ralentissement significatif et diffus

de l'activité cérébrale oscillatoire de repos, aussi bien en comparaison avec des patients MP sans démence qu'avec des sujets sains appariés sur l'âge. Les études en EEG mais également en MEG montrent généralement une augmentation des puissances spectrales dans les bandes delta et thêta et une baisse en puissance des activités alpha et bêta dans la maladie de Parkinson au stade de démence (MPD) (76) (77) (78) (79). La présence d'un ralentissement de l'activité EEG chez les patients MP non déments est restée longtemps controversée. Certaines études ne montraient pas de ralentissement prononcé de l'activité cérébrale de repos chez les patients MP non déments (80) (81) alors que d'autres retrouvaient un ralentissement du rythme de fond en comparaison à des sujets-contrôles (76). Sur une étude en MEG distinguant les patients MP de novo des autres (79) était mis en évidence un ralentissement diffus de l'activité de fond chez ces patients par rapport à des sujets sains du même âge. Ces modifications de répartition spectrale apparaissaient être largement indépendantes de la durée de la maladie, de la sévérité motrice et même de la dopathérapie. Il était en revanche montré dans le groupe de patients de novo une association entre des déficits cognitifs très modérés touchant les fonctions exécutives et une élévation de la puissance dans la bande alpha1 dans les régions centrales et pariétales.

La présence ou non d'une altération cognitive chez les patients parkinsoniens non déments semblait donc déterminante dans les modifications de rythme observées. Certaines études plus récentes (82) (83) viennent conforter cette idée en montrant une progression dans l'altération des rythmes EEG corticaux en fonction de l'intensité du déclin cognitif, avec notamment une accentuation du ralentissement entre des patients cognitivement intacts et des patients MP-DCL, cette accentuation étant encore plus prononcée entre les patients MP-DCL et les patients MP déments. Les puissances dans les bandes delta et thêta (augmentées chez les MPD) et la valeur du pic du rythme de

fond postérieur (abaissée chez les MPD, figure 10) étaient les paramètres les plus discriminants entre patients déments et non déments (pour une revue, (84)). Entre patients MP-DCL et cognitivement normaux, la baisse de puissance dans l'alpha et de la valeur du pic ainsi que l'augmentation de puissance dans la bande thêta (chez les patients MP-DCL) étaient les trois paramètres les plus discriminants.



**Figure 10 :** Puissance spectrale d'un sujet sain (a), d'un sujet parkinsonien DCL (b) et d'un patient parkinsonien dément (c), images tirés de Cozac et al., 2015 (84)

Quelques études mettent en avant les possibilités par l'analyse spectrale en EEG de distinguer certaines pathologies neurodégénératives entre elles : selon une étude récente (85) dans la maladie à corps de lewy les variations spectrales sont plus

importantes que dans la maladie d'Alzheimer. Cette étude mettait en évidence une fréquence dominante plus basse (en dessous de 8hz) dans la maladie à corps de lewy que dans la MA, chez des patients au mini mental state examination (MMSE) supérieur à 20 (avec différence significative  $p < 10^{-6}$ ), ainsi qu'une variabilité de la fréquence dominante plus importante ( $> 0.5\text{Hz}$  dans la maladie à corps de lewy). Ces paramètres permettaient de correctement classier maladie à corps de lewy et MA à 90 et 65% respectivement, suivant des valeurs cut-off déterminées par analyse discriminante. Une étude précédente de la même équipe (86) avait retrouvé les mêmes différences entre MA et maladie à corps de lewy, mais notait par ailleurs en comparaison avec des démences parkinsoniennes que seuls 46% des MPD présentaient des anomalies EEG similaires aux maladies à corps de lewy, et il s'agissait alors de patients présentant des fluctuations cognitives. Entre MA et MPD, il a été constaté une puissance de l'activité alpha postérieure plus basse chez des patients MA que chez des patients MPD mais une puissance dans la bande thêta topographiquement étendue plus importante chez des sujets MPD que chez des sujets MA (74).

Ces données d'analyse spectrale sont encourageantes dans la recherche d'éventuels marqueurs EEG prédictifs d'un déclin cognitif ou orientant entre des diagnostics différentiels parfois difficiles à poser avec les seules données cliniques et neuropsychologiques.

Les analyses de connectivité fonctionnelle donnent des outils supplémentaires pour étudier l'altération de la synchronisation neuronale dans la pathologie neurodégénérative.

### 3.3.2. Perturbation du réseau fonctionnel cérébral en pathologie

#### a) Dans la Maladie d'Alzheimer

##### En IRM fonctionnelle

Par rapport aux modifications constatées avec l'âge, les altérations du réseau fonctionnel sont plus nettes en cas de pathologie neurodégénérative, par exemple dans la maladie d'Alzheimer (87) (88) avec une baisse de connectivité étendue par rapport à des sujets sains particulièrement dans le principal réseau de repos (default-mode network) et tout particulièrement dans les régions hippocampiques et pariétales (89) et une perte de l'organisation en « petit monde » (90). Agosta et collaborateurs en 2012 (91) mettaient en évidence d'une part une altération de connectivité qui dépassait les limites du default-mode network (DMN) chez les patients déments, d'autre part des différences de connectivité avec une baisse dans le DMN qui contrastait avec une augmentation de la connectivité dans les régions pré-frontales, possiblement pour maintenir une efficacité cognitive. Cette augmentation de connectivité dans les régions appartenant au réseau du fonctionnement exécutif a été confirmée également par d'autres études (92). Les seules altérations de connectivité retrouvées chez les patients MCI par rapport aux sujets sains concernaient la région des précuneus, au sein du DMN. Il existait donc un certain chevauchement entre les régions du DMN et les régions les plus atteintes par le processus pathologique dans la MA : cingulaires postérieures, précuneus, cortex pariétaux, hippocampes et préfrontales médiales. Il était observé une corrélation entre la baisse de connectivité (= baisse de synchronie des fluctuations du signal BOLD) dans le DMN et la sévérité de la maladie mesurée par le Clinical Dementia Rating Scale (68). Un certain nombre d'études ont décrit une perte de l'organisation en « petit-monde » pour une organisation plus « au hasard ». Des perturbations étaient également enregistrées en MEG, avec d'une part une perte de l'efficacité globale du réseau et de ses capacités

d'intégration locale (90), mais également une vulnérabilité particulière des régions hyperconnectées (les « hubs ») avec une perte de connectivité touchant plus spécifiquement ces régions au rôle central au sein du réseau (93).

### En EEG

Par le calcul de la cohérence spectrale (une méthode de couplage linéaire), le couplage fonctionnel de rythmes EEG corticaux de repos les yeux fermés diffère entre des sujets sains, MCI ou MA. Plusieurs études ont ainsi mis en évidence une diminution prédominante de la cohérence dans la bande de fréquence alpha chez les patients MA par rapport à des sujets sains. La cohérence dans la bande delta est en revanche plus importante dans la MA que pour des patients MCI et plus importante pour des patients MCI que des sujets sains (94). De plus, la cohérence dans l'alpha1 était plus faible dans la MA que chez des patients MCI et des sujets sains.

Les analyses de connectivité fonctionnelle fondées sur la « probabilité de synchronisation » (Synchronization likelihood), un indice de connectivité prenant en compte à la fois les dimensions linéaire et non linéaire du couplage (95), mettent également en évidence une baisse de la connectivité fonctionnelle dans les hautes fréquences alpha et bêta, mais pas dans la bande gamma, corrélée au déclin cognitif chez les sujets MCI et MA (96). En MEG, la baisse de connectivité concernait également la bande gamma chez les sujets MA (97). En comparaison avec des sujets avec une démence vasculaire, des sujets MA modérée présentaient une réduction plus importante du SL entre les régions frontopariétales de l'activité alpha (70). Dans une étude en MEG de 2006 (98) utilisant le SL chez des sujets MA enregistrés au repos, étaient mises en évidence une réduction de la connectivité fonctionnelle dans les bandes alpha1 et bêta, plus particulièrement au niveau des connexions longues distances frontotemporale et frontopariétale gauches, mais également une augmentation de connectivité sur les

courtes distances au niveau des aires centrale et pariétale dans la bande thêta, et au niveau des aires pariétale et occipitale dans la bande bêta. Ainsi les modifications de couplage fonctionnel entre aires cérébrales dans la MA comptaient à la fois des réductions et augmentations, ce qui laisse à penser que dans un cerveau normal il y a probablement également un fragile équilibre de synchronisation, possiblement en rapport avec les caractéristiques de l'architecture dite en « petit monde » (cité plus haut) du réseau cérébral.

Grâce aux méthodes plus récentes d'étude de la connectivité, notamment par l'utilisation des méthodes de synchronisation de phase (dont font partie la Phase locking value -PLV- et Phase lag index -PLI-) et de la théorie des graphes, les résultats retrouvés en IRMf sur la déstructuration du réseau cérébral par la pathologie tendent à être confirmés.

En MEG sur un enregistrement de repos, Stam et collaborateurs en 2009 (93) mettent en évidence une baisse de la PLI dans les bandes alpha1 et bêta dans le groupe des patients MA par rapport à des sujets sains, avec également une réduction à la fois du coefficient de clustering (CC) et du chemin le plus long (PL). Ces observations étaient interprétées comme une perte des capacités d'intégration globale et de spécialisation locale, responsable d'une organisation plus aléatoire du réseau et suggérant une vulnérabilité importante de régions très connectées (les « hubs ») dans la maladie d'Alzheimer. Une étude plus récente (99) retrouvait une corrélation entre la perte des caractéristiques « petit monde » chez les sujets MA et l'importance de l'atrophie hippocampique.

Des altérations de connectivité fonctionnelle ont été décrites dans bien d'autres pathologies neurologiques, que ce soit dans la maladie de Huntington (100), la démence fronto-temporale (101), dans l'épilepsie (102) (103) (104), ou dans des pathologies psychiatriques telles que l'autisme (105) (106) ou la schizophrénie (107) (108) (109),

aidant à chaque fois à la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

Ces perturbations de connectivité fonctionnelle cérébrale ont également été constatées dans la maladie de Parkinson.

#### b) Perturbation de réseau dans la maladie de Parkinson

Les anomalies décrites dans différentes études sont en bonne corrélation avec le déclin cognitif en IRM fonctionnelle d'une part (110) (111) (112) mais aussi en MEG (113) (114) ou EEG standard (115) (116).

##### En IRM fonctionnelle

Sans prendre en compte les différents stades évolutifs de la maladie, Skidmore et collaborateurs (2011) (111) mettaient en évidence une baisse de l'efficacité locale et globale chez 14 sujets MP idiopathique par rapport à 15 sujets sains appariés sur l'âge. Tessitore et collaborateurs (2012) (112) retrouvaient une baisse de connectivité dans le DMN chez des patients parkinsoniens cognitivement intacts corrélée aux performances aux différents tests neuropsychologiques, alors que non corrélée à la sévérité motrice, la durée de la maladie ou la dopathérapie. Baggio et collaborateurs (2015) (110) mettaient en évidence des patterns différents de connectivité selon les réseaux étudiés en IRM fonctionnelle, ils avançaient comme hypothèse explicative que les différences de connectivité observées entre les patients étaient en rapport avec de probables différences de mécanismes physiopathologiques selon le profil cognitif.

##### En EEG ou MEG

Dans la maladie de Parkinson, les anomalies de synchronisation cérébrale ont d'abord été associées à l'atteinte motrice dans la MP. Ont par exemple été démontrées des augmentations de la synchronisation cérébrale dans la bande bêta corrélées aux déficits moteurs, en particulier l'akinésie. La synchronisation pathologique dans la bande bêta

semble influencer également la connectivité fonctionnelle cortico-corticale, il a ainsi été rapporté une corrélation entre l'augmentation de la cohérence dans la bande EEG bêta entre régions cérébrales et la sévérité de l'atteinte parkinsonienne motrice établie par l'UPDRS partie III (117). Dans cette étude et d'autres, la dopathérapie ou la stimulation cérébrale profonde venaient corriger cette augmentation de cohérence dans la bande bêta, parallèlement à une amélioration de la rigidité et de la bradykinésie. Il s'agissait néanmoins d'études à des stades avancés de la maladie et sans groupe-contrôle de sujets sains.

D'autres études ont mis en évidence des modifications de la connectivité cérébrale chez les patients MP dès les premiers stades de la maladie : dans une étude en MEG au repos utilisant le SL comme mesure de connectivité, les 18 sujets MP de novo naïfs de traitement présentaient une augmentation de la connectivité cortico-corticale dans la bande alpha1 par rapport aux contrôles sains, mais pas de modifications significatives de la connectivité dans la bande bêta. L'augmentation de connectivité dans la bande alpha1 était en revanche corrélée à la présence d'une persévération cognitive chez ses patients.

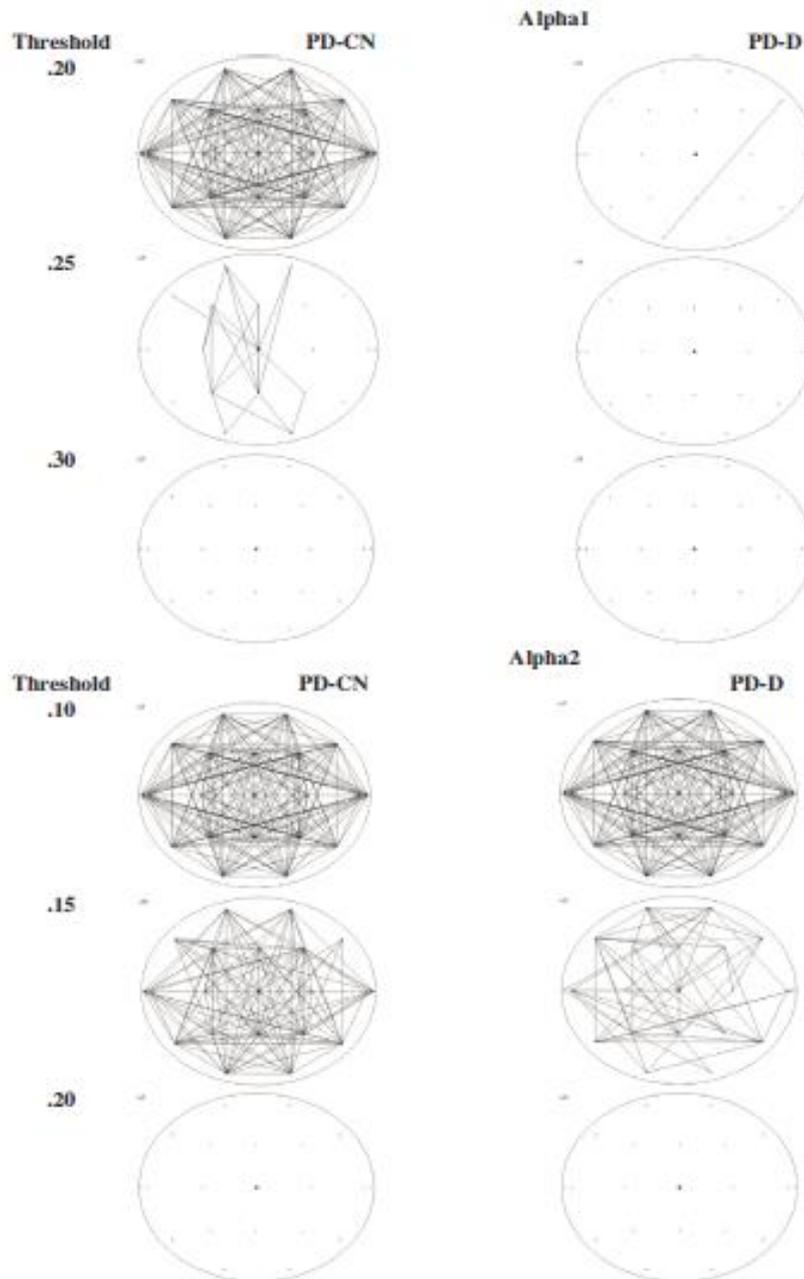
En comparant des patients MP déments et non déments, il était observé une baisse du niveau de synchronisation SL entre les aires frontotemporales, entre les régions temporales droite et gauche et au sein de ces régions temporales dans la bande alpha1 ainsi que dans la bande alpha2 pour les connexions frontotemporales gauche et droite (113). Ainsi les patterns de connectivité dans la bande alpha semblent différer entre patients MP déments et non déments et les modifications constatées chez les patients MPD ressemblent à celles observées dans la maladie d'Alzheimer. Ce constat suggère un rôle possible des mécanismes cholinergiques dans la démence parkinsonienne. Les auteurs avançaient également l'hypothèse que la connectivité frontotemporale soit le

reflet de l'atteinte cognitive dans la maladie de Parkinson, puisqu'il s'agissait des régions les plus concernées par une baisse de connectivité (113).

Une étude longitudinale en MEG (114), par l'utilisation d'une méthode de connectivité de synchronisation de phase (le phase lag index) et la théorie des graphes, vient étayer un peu plus cette hypothèse. En effet, ils mettaient en évidence une perte d'efficacité nodale impliquant de manière prédominante les régions orbitofrontales et temporales chez les patients MP sur un suivi de 4 ans. Ces résultats vont dans le sens d'une vulnérabilité plus importante de ces régions à la progression du processus neurodégénératif dans la MP. Au terme du suivi, il était en effet observé chez les patients MP une baisse des capacités d'intégration locale avec une baisse du CC dans les bandes thêta, alpha1 et alpha2. Ces modifications étaient corrélées à la détérioration motrice et cognitive (quantifiée par l'échelle de Cambridge Cognitive Examination CAMCOG pour l'efficacité cognitive et l'UPDRS pour la sévérité motrice). Seuls 4 patients sur les 43 inclus répondaient aux critères de démence à la fin du suivi, l'hétérogénéité cognitive éventuelle des patients n'était néanmoins pas évaluée, avec une évaluation cognitive limitée à la CAMCOG.

En EEG, deux études se sont intéressées tout particulièrement aux modifications de connectivité fonctionnelle entraînées par le déclin cognitif dans la MP. Dans une étude longitudinale de connectivité de scalp en EEG standard (115) utilisant la phase locking value (PLV), 62 patients non déments étaient inclus, les tracés EEG de référence des 18 patients évoluant vers la démence dans les 3 ans étaient comparés à ceux des 44 patients non déments à la fin du suivi. Les patients qui évoluaient vers la démence présentaient une baisse des valeurs de PLV dans la bande delta et une augmentation dans les hautes fréquences bêta et gamma sur les tracés d'entrée d'étude contrairement aux autres patients MP et aux sujets contrôles. Cette augmentation de connectivité dans les hautes fréquences était interprétée comme une perte des capacités d'intégration.

En distinguant plus précisément les patients parkinsoniens en trois groupes, cognitivement normaux CN, MP-DCL et déments, Utianski et collaborateurs (2016) (116) mettaient en évidence dans le cadre d'une analyse de connectivité de scalp (méthode PLI) en EEG standard une augmentation des paramètres d'intégration locale (CC augmenté) associée à une baisse de l'efficacité globale (longueur du PL augmentée) sur tout le spectre fréquentiel entre CN et sujets contrôles, tandis qu'une baisse de l'intégration locale dans la bande alpha1 survenait chez les sujets MPD par rapport aux CN ainsi que chez les patients MC-DCL par rapport aux CN également dans la bande alpha1. Les modifications d'intégration locale avec une augmentation chez les patients CN par rapport aux sujets contrôles ne pouvaient pas être imputées aux performances cognitives, similaires entre les deux groupes. Ce constat vient souligner que toutes les modifications de réseaux fonctionnels ne peuvent être expliquées par une altération de la cognition. L'explication d'une telle augmentation des capacités locales d'intégration n'est pas encore claire, l'une des explications étant qu'il s'agit d'un processus de compensation de l'altération des influx sous corticaux liée au dysfonctionnement des ganglions de la base. La figure 11 illustre la relative déconnexion du réseau chez les patients parkinsoniens au stade de démence (MPD) par rapport aux patients cognitivement normaux : on peut voir, en fonction du seuil appliqué, la baisse de densité du réseau chez les sujets déments par rapports aux sujets CN.



**Figure 11 :** Cartes de réseau moyennées pour les bandes de fréquence alpha1 (partie supérieure) et alpha2 (partie inférieure) pour les sujets parkinsoniens cognitivement normaux (à gauche) et déments (à droite). Les cartes alpha1 sont présentées avec différents seuils fixés à 0,2 , 0,25 , et 0,3. Les cartes alpha2 avaient des valeurs de PLI inférieures et sont présentées à des seuils fixés à 0,1 , 0,15 , et .2. (image tirée d'Utianski et al., 2016 (116))

Ainsi peu d'études ont exploré en EEG les modifications de connectivité fonctionnelle en fonction du déclin cognitif, aucune en EEG haute résolution ni avec une caractérisation précise des profils cognitifs. Mais les premiers résultats apportés par les études récentes

sur le sujet sont encourageants, en faveur d'une modification de réseaux en cas de démence mais aussi antérieurs à l'apparition d'une démence, dès le stade DCL. L'objectif à terme serait celle d'une utilisation clinique de l'EEG comme outil de dépistage d'un trouble cognitif à venir, mais aussi comme d'un outil de suivi évolutif des modifications du réseau cérébral par la pathologie. À terme, un marqueur de déclin cognitif pourrait permettre de déterminer quels patients seraient concernés et quand instaurer une éventuelle thérapeutique susceptible de freiner le processus neurodégénératif.

Dans la maladie de Parkinson, aucune étude n'a à ce jour exploré en EEG haute résolution la relation entre le degré d'atteinte cognitive et les modifications de connectivité fonctionnelle du réseau cérébral. Dans notre étude, nous avons opté pour une étude de l'EEG HR au repos les yeux fermés, avec dans un premier temps une analyse du spectre fréquentiel. Puis, nous avons opté pour une toute nouvelle méthode en EEG HR dites de « connectivité de source » (32) (64) combinant la reconstruction des sources corticales des signaux enregistrés par les électrodes de scalp à une méthode de calcul de la connectivité fonctionnelle basée sur la synchronisation de phase, la Phase locking value. Pour exploiter ces données, nous avons choisi deux niveaux d'interprétation de l'organisation du réseau cérébral : 1/ à l'échelle globale par le calcul de différents paramètres issus de la théorie des graphes (CC, PL, Eg) dans chaque groupe de patients et, 2/ à l'échelle de la connexion par la méthode Network-Based Statistics, permettant de comparer l'organisation des réseaux de chaque phénotype cognitif directement entre eux en fonction des valeurs de connectivité de chaque connexion. Pour cela, nous avons réalisé des enregistrements EEG haute résolution 128 voies sur une cohorte de 124 patients parkinsoniens au phénotype cognitif bien défini, issus de l'étude de Dujardin et al. (2015) (118), répartis en trois groupes, de patients cognitivement normaux CN (groupe 1), avec un déclin cognitif léger à modéré (groupe 2), MP avec déclin cognitif sévère

(groupe 3).

## Objectifs

Dans notre étude, nous avons cherché à mettre en évidence les réseaux cérébraux actifs au repos chez des patients parkinsoniens et à comparer ces réseaux en fonction du statut cognitif des patients.

Notre objectif principal était :

- 1) Mettre en évidence une différence entre les réseaux cérébraux enregistrés au repos de sujets avec une efficacité cognitive normale (groupe 1) et de sujets avec un déclin cognitif (2 et 3)

Hypothèse : Il y aura une différence entre les groupes, dans le sens d'une altération du réseau se traduisant par une baisse de la connectivité chez les patients présentant un déclin cognitif par rapport aux sujets CN, de manière croissante entre 1, 2 et 3.

En objectifs secondaires :

- 2) Mettre en évidence des différences d'intégration locale et d'efficacité globale à partir du calcul de certains paramètres d'organisation du réseau (CC, PL, Eg) entre les groupes 1, 2 et 3

Hypothèse : Les groupes 2 et 3 auront une moins bonne intégration locale et efficacité globale que le groupe 1

- 3) Localiser les régions les plus touchées, ayant le plus grand nombre de connexions altérées chez les patients des groupes 2 et 3

Hypothèse : Les connexions déficientes (avec une valeur de connectivité plus basse) se localiseront surtout dans les régions frontotemporales chez les patients du groupe 2 par rapport à 1, et de manière plus diffuse dans le groupe 3 au vu de la sévérité de l'atteinte cognitive.

- 4) Trouver une corrélation entre les altérations réseau avec les performances aux tests neuropsychologiques quantifiant la sévérité de l'atteinte cognitive.

Hypothèse : L'altération du réseau cérébral sera corrélée positivement avec l'altération cognitive sur la base des performances aux différents tests neuropsychologiques.

# Functional connectivity disruptions correlate with cognitive phenotypes in Parkinson's disease

Hassan M.<sup>1,2</sup>, Chaton L.<sup>5</sup>, Benquet P.<sup>1,2</sup>, Delval A.<sup>3,4,5</sup>, Leroy C.<sup>3,4,5</sup>, Plomhause L.<sup>3,4,5</sup>, Moonen  
A.J.H.<sup>7</sup>, Duits A.A.<sup>7</sup>, Leentjens A.F.G.<sup>7</sup>, van Kranen-Mastenbroek V.<sup>7</sup>, Defebvre L.<sup>3,4,6</sup>,  
Derambure P.<sup>3,4,5</sup>, Wendling F.<sup>1,2</sup>, Dujardin K.<sup>3,4,6</sup>

<sup>1</sup>INSERM, U1099, F-35000 Rennes, France

<sup>2</sup>University of Rennes 1, LTSI, F-35000 Rennes, France

<sup>3</sup>University of Lille, U1171 - Degenerative & vascular cognitive disorders, F-59000 Lille, France

<sup>4</sup>INSERM, U1171, F-59000 Lille, France

<sup>5</sup>CHU Lille, Clinical Neurophysiology Department, F-59000 Lille, France

<sup>6</sup>CHU Lille, Neurology and Movement Disorders Department, F-59000 Lille, France

<sup>7</sup>Maastricht University Medical Center, Maastricht, the Netherlands

---

**Corresponding author:**

**Mahmoud Hassan**

**mahmoud.hassan@univ-rennes1.fr**

**Tel: +33 2 23 23 56 05 / 62 20**

**Fax: +33 2 23 23 69 17**

## Abstract

---

Cognitive deficits in Parkinson's disease are thought to be related to altered functional brain connectivity. To date, cognitive-related changes in Parkinson's disease have never been explored with dense-EEG with the aim of establishing a relationship between the degree of cognitive impairment, on the one hand, and alterations in the functional connectivity of brain networks, on the other hand.

This study was aimed at identifying altered brain networks associated with cognitive phenotypes in Parkinson's disease using dense-EEG data recorded during rest with eyes closed. Three groups of Parkinson's disease patients (N=124) with different cognitive phenotypes coming from a data-driven cluster analysis, were studied: G1) cognitively intact patients (63), G2) patients with mild cognitive impairment (46) and G3) patients with severe cognitive impairment (15). Functional brain networks were identified using a dense-EEG source connectivity method. Pairwise functional connectivity was computed for 68 brain regions in different EEG frequency bands. Network statistics were assessed at both global (network topology) and local (inter-regional connections) level.

Results revealed progressive disruptions in functional connectivity between the three patient groups, typically in the alpha band. Differences between G1 and G2 ( $p < 0.001$ , corrected using permutation test) were mainly frontotemporal alterations. A statistically significant correlation ( $\rho = 0.49$ ,  $p < 0.001$ ) was also obtained between a proposed network-based index and the patients' cognitive score. Global properties of network topology in patients were relatively intact.

These findings indicate that functional connectivity decreases with the worsening of cognitive performance and loss of frontotemporal connectivity may be a promising neuromarker of cognitive impairment in Parkinson's disease.

***Keywords: Parkinson's disease, cognitive deficits, dense electroencephalography, brain connectivity, network measures.***

## Introduction

---

Pathological perturbations of the brain are rarely limited to a single region. Local dysfunctions often propagate via axonal paths and affect other regions, resulting in large-scale network alterations (119). Over recent years, the identification of alterations in functional and structural networks from neuroimaging data became one of the most promising prospects in brain diseases research. Indeed, neuroimaging helps investigation of the pathophysiological mechanisms in vivo, and results from previous studies have shown that brain network topology tends to shape neural responses to damage (119) (120). In graph-theory approaches, brain networks are characterized as sets of nodes (brain regions) connected by edges (57). Once nodes and edges have been defined from the neuroimaging data, network topological properties (organization) can be studied by graph-theory metrics and functional connectivity by network-based statistics. Using different neuroimaging techniques (functional magnetic resonance imaging -fMRI-, magneto/electro-encephalography -M/EEG-), these combined approaches have been used to characterize functional changes associated with conditions such as Alzheimer's disease (121) (122) (123) (124), Parkinson's disease (110), Huntington's disease (100), epilepsy (102) (103) (104), schizophrenia (107) (108) (109) and autism (105) (106).

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease and affects more than 1% of the population over the age of 60 (125). Besides the hallmark motor symptoms (rest tremor, hypokinesia, rigidity and postural instability), cognitive deficits are common in Parkinson's disease. They are however heterogeneous in their clinical presentation and progression (126) (127) (128). The early detection and the quantitative assessment of these cognitive deficits is a crucial clinical issue, not only for characterizing the disease but also its progression. Several studies have previously reported alterations in brain network organization and functional

connectivity associated with cognitive deficits in Parkinson's disease using fMRI, MEG and standard EEG (129) (110) (115) (113) (114) (111). So far, cognitive-related changes in brain connectivity in Parkinson's disease have never been explored with dense-EEG with the aim of establishing a relationship between i) the degree of cognitive impairment, on the one hand, and ii) spatially-localized alterations in the functional connectivity of brain networks, on the other hand.

In this study, we recorded dense-EEG during eye-closed, resting state in Parkinson's disease patients whose cognitive profile has been identified by a cluster analysis on the results of an extensive battery of neuropsychological tests (118). Our main objective was to detect alterations in functional networks according to the severity of cognitive impairment. To do so, functional connectivity was investigated using a 'EEG source connectivity' method (32) (64). As compared with fMRI studies of functional connectivity, a unique advantage of this method is that networks could be directly identified at the cerebral cortex level from scalp EEG recordings, which consist in direct measurement of neuronal activity, in contrast with blood-oxygen-level-dependent (BOLD) signals. Our main hypothesis was that EEG connectivity was progressively altered as cognitive impairment worsened. More specifically, we assumed that brain-network organization parameters would differ according to the cognitive status of the patients and that functional connectivity would be more altered in patients with cognitive deficits compared to cognitively intact patients.

## Methods

---

### Participants

The data used in this analysis were acquired (from March 2013 to August 2014) in a cross-sectional study of two independent European movement disorder centers: in Lille,

France and in Maastricht, the Netherlands (118). One hundred fifty-six patients with idiopathic Parkinson's disease defined according to the UK Brain Bank criteria for idiopathic Parkinson's disease (23) were included. None was suffering from a neurological disorder other than Parkinson's disease. Patients with moderate and severe dementia (defined as a score  $>1$  at the Clinical Dementia Rating (130) and according to the Movement Disorders criteria (131) and those older than 80 years were excluded. All participants gave their informed consent to participation in the study, which had been approved by the local institutional review boards (CPP Nord-Ouest IV, 2012-A 01317-36, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01792843).

Detailed demographic and disease-related variables were recorded. All the patients' medications were checked and doses of antiparkinsonian medication were converted to levodopa equivalent daily dose according to the algorithm by Tomlinson et al. (132). Severity of motor symptoms was assessed by the score at the Movement Disorders Society - Unified Parkinson Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) - part III (133) and disease stage by the Hoehn & Yahr score (134). The severity of depression, apathy and anxiety symptoms was quantified with the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (135), the Lille Apathy Rating Scale (136) and the Parkinson Anxiety Rating Scale (137), respectively. The presence and severity of hallucinations were checked by the score on the item 1.2 of the MDS-UPDRS.

All participants underwent a comprehensive neuropsychological assessment including tests for global cognition and standardized tests representing five cognitive domains: 1) attention and working memory (Digit span forward and backward (138), Symbol Digit Modalities Test (10), 2) executive functions (Trail Making Test B/A ratio (139), the interference index and the number of errors in the interference condition of a 50-item version of the Stroop word color test and a 1-minute phonemic word generation task

performed in single and alternating conditions), 3) verbal episodic memory (Hopkins verbal learning test (140), 4) language (the 15-item short form of the Boston naming test (141) and animal names generation task in 1 minute) and 5) visuospatial functions (the short version of the judgment of line orientation test (14)). A cluster analysis (based on the k-means method) performed on the neuropsychological variables identified five phenotypes that were used for separating the participants according to their cognitive status: 1) cognitively intact patients with high level of performance in all cognitive domains, 2) cognitively intact patients with only slight mental slowing, 3) patients with mild to moderate deficits in executive functions, 4) patients with severe deficits in all cognitive domains, particularly executive functions, 5) patients with severe deficits in all cognitive domains, particularly working memory and recall in verbal episodic memory (for details, see (118)).

One hundred thirty-three of these patients had a high-density EEG recording after receiving their usual anti-Parkinson medication and being in their best “on” state. For the purpose of this exploratory EEG study, we decided to merge the two groups of cognitively intact patients and the two groups of patients with severe cognitive deficits in order to consider only overall cognitive profiles. For further analyses, patients will then be separated into three groups: 1) cognitively intact patients (G1), 2) patients with mild to moderate deficits in executive functions (G2), 3) patients with severe cognitive impairment (G3). All participants were assessed after having received their usual anti-parkinsonian medication and were in their “best on” state during EEG recording and neuropsychological assessment.

## Data acquisition and preprocessing

Dense-EEG were recorded with a cap (Waveguard<sup>®</sup>, ANT software BV, Enschede, the Netherlands) with 128 channels including 122 scalp electrodes distributed according to the international system 10-05 (142), two electro-cardiogram and four bilateral electro-oculogram electrodes (EOG) for vertical and horizontal movements. Electrodes impedance was kept below 10k $\Omega$ . The data were collected in an eye-closed resting-state condition for 10 min with the software BrainVision Recorder (BrainProducts<sup>®</sup>). Subjects were instructed to do nothing and relax. All recordings were performed between 11:00 and 12:00 A.M to limit drowsiness. An investigator controlled online the subject and EEG and verbally alerted the subject every time there were signs of drowsiness on the EEG traces or in behavior. Signals were sampled at 512Hz and band-pass filtered between 1 and 45Hz. Channels and epochs containing artifacts were automatically and/or manually discarded. The automatic procedures included EOG artifact detection and correction using the method developed in (143), and EEG artefact analysis using a data inspection tracking system to remove data with an amplitude over 90 microvolts. The automatic selection was confirmed manually and epochs with remained artefacts (such as movement artifact) were removed. For each participant, we selected the maximum number of four-second segments artifacts-free to perform analyses. An atlas-based approach was used to project EEG sensor signals onto an anatomical framework consisting of 68 cortical regions identified by means of the Desikan-Killiany (144) atlas using Freesurfer (145), <http://freesurfer.net/>. (See table S1 in **supplementary materials** for more details about the name of these regions). For this purpose, a template MRI and EEG data were co-registered through identification of the same anatomical landmarks (left and right pre-auricular points and nasion). A realistic head model was built by

segmenting the MRI using Freesurfer. The lead field matrix was then computed for a cortical mesh with 15000 vertices using Brainstorm (146) and OpenMEEG (147).

### **Power spectrum analysis**

We used a standard Fast Fourier Transform (FFT) approach for power spectrum analysis with Welch technique and Hanning windowing function (two seconds epoch and overlap of 50%). Relative power spectrum was computed for each frequency band [delta (0.5–4 Hz); theta (4–8 Hz); alpha 1 (8–10 Hz); alpha 2 (10–13 Hz); beta (13–30 Hz); gamma (30–45 Hz)], with 0.5 Hz frequency resolution.

### **Functional connectivity analysis**

Functional connectivity matrices were computed using ‘EEG source connectivity’ method (32) (64). It includes two main steps: i) solving the EEG inverse problem to reconstruct the temporal dynamics of the cortical regions and ii) measuring the functional connectivity between these reconstructed regional time series (figure 1). The weighted Minimum Norm Estimate (wMNE) was used to reconstruct the dynamics of the cortical sources. The functional connectivity was then computed between the reconstructed sources using the phase synchronization (PS) method. To measure the PS, the phase locking value (PLV) method was used as described in (62). This measure (range between 0 and 1) reflects true interactions between two oscillatory signals through quantification of the phase relationships. The PLVs were estimated at six frequency bands [delta (0.5–4 Hz); theta (4–8 Hz); alpha1 (8–10 Hz); alpha2 (10– 13 Hz); beta (13–30 Hz); gamma (30–45 Hz)]. The choice of wMNE/PLV was supported by two comparative analyses performed in (32) (148) and reported the superiority of wMNE/PLV over other inverse/connectivity combinations to precisely identify cortical brain networks from scalp EEG during cognitive activity or epileptic activity. The inverse solutions were computed using Brainstorm (146).

The network measures and network visualization were performed using BCT (149) and EEGNET (150) respectively. (See **supplementary materials** for more details about the dense-EEG source connectivity method).

### **Network analysis**

Networks can be illustrated by graphs, which are sets of nodes (brain regions) and of edges (connectivity values) between those nodes. We constructed graphs of 68 nodes (i.e. the 68 previously identified cortical regions) and used all information from the functional connectivity (phase locking value) matrix. This gave fully connected, weighted and undirected networks, in which the connection strength between each pair of vertices (i.e. the weight) was defined as their connectivity value.

Several metrics can be calculated to characterize weighted networks (for a wide-ranging overview, see (149)). Here, we examined networks analysis at two levels: i) *global level* reflected the overall network organization where we computed several measures including path length ( $P_L$ ), clustering coefficient ( $C_c$ ), strength (Str) and global efficiency ( $E_G$ ) (more details are provided in **supplementary materials**) and ii) *Edge-wise level* reflected functional connectivity through the measure of each of the correlation values (weights) between the different brain regions. All above mentioned network measures depend on the edge weights. By consequence, they were normalized. They were expressed as a function of measures computed from random networks. We generated 500 surrogate random networks derived from the original ones by randomly reshuffling the edge weights. The normalized values were computed by dividing the original value by the average of the values computed on the randomized graphs as reported in (114).

## Statistical analyses

Edge-wise connectivity was characterized using the network-based statistic (65). To compute the network-based statistic, an ANCOVA analysis was fitted to each of the  $(N^2 - N)/2 = 2278$  edges (phase synchronization values) in the  $(68 \times 68)$  functional connectivity matrix, yielding a  $p$  value matrix indicating the probability of rejecting the null hypothesis at each edge. A component-forming threshold,  $T$ , was applied to each  $p$  value, and the size of each connected element in these thresholded matrices was obtained. The size of the components was then compared with a null distribution of maximal component sizes obtained using permutation testing to obtain  $p$  values corrected for multiple comparisons (65). The NBS method finds subnetworks of connections significantly larger than would be expected by chance (see Zalesky et al. (65) for more details). In line with (107), here we report results for a threshold that retain only edges with  $p < 0.005$ . Results at higher ( $p < 0.01$ ) and lower ( $p < 0.001$ ) threshold values are reported in figure S2 and S3 respectively in supplementary materials to show sensitivity to parameter sets.

Age and duration of formal education were entered as confounding factors in the ANCOVA for both spectral and connectivity analyses. The statistical analyses were performed using the SPSS Statistics 20.0 software package (IBM Corporation). A significance level of 0.01 (two-tailed) was applied. Corrections for multiple testing were applied using Bonferroni approach.

## Results

---

### Demographic and clinical characteristics

After discarding nine EEG recordings due to a lot of artifacts, 124 patients participated in the study and were categorized in 3 different groups (G1, G2, G3), based on their performance at the comprehensive neuropsychological test battery. Their demographical

and clinical characteristics are shown in Table 1 and results of neuropsychological assessment are shown in Table 2. Significant between-group differences were observed for age, duration of formal education, severity of apathy symptoms and frequency of hallucinations.

### **Power-based analysis**

The results of the frequency-based analysis are summarized in figure 2A. In the alpha 1, alpha 2, beta, and gamma frequency bands, there was a progressive decrease in the power spectral density as cognitive impairment worsened (from G1 to G3). At the opposite, in the delta and theta frequency bands, there was an increase in the power spectral density as cognitive impairment worsened (from G1 to G3). Significant differences were observed between G1 and G3 and between G2 and G3 in the delta, theta and beta frequency bands ( $p < 0.01$ , Bonferroni corrected for each comparison). We did not observe any significant difference between G1 and G2 whatever the frequency band.

### **Network-based topology analysis**

The four metrics reflecting the global topology of the networks ( $P_L$ ,  $C_c$ , Str and  $E_G$ ) were computed on the weighted undirected graphs obtained for each subject of each group at all frequency bands. Results showed a decreasing tendency as cognitive impairment worsened (from G1 to G3), at all the frequency bands, without any significant differences. A typical example of the results obtained at alpha 2 frequency band is presented in figure 3B. Comparing with the other frequency bands, the results at alpha 2 showed the lowest (non-significant)  $p$  values ( $p=0.063$ ,  $p=0.067$ ,  $p=0.1$  and  $p=0.08$  for  $C_c$ , Str,  $P_L$  and  $E_G$  respectively, ANCOVA corrected by Bonferroni test).

## Edge-wise analysis

Figure 3 shows the results of the edge-wise analysis performed using the NBS toolbox. The statistical tests (ANCOVA, corrected by permutation test) were applied to each connection in the networks computed at all the frequency bands (delta, theta, alpha 1, alpha 2, beta and gamma). Significant differences were found only between networks computed at the EEG alpha band (alpha 1 and alpha 2).

Concerning the alpha 2 networks, the difference between G1 and G2 revealed that one connected component comprising 49 edges and 36 regions was statistically significant ( $p=0.03$ , corrected using permutation test, figure 3A). For all these edges, the connectivity was significantly lower in G2 than G1. To better understand the regional distribution of these connections, we classified each region as belonging to one of five broad scalp areas: frontal, temporal, parietal, occipital or central. We then categorized each edge in the affected subnetwork on the basis of the areas they connected (e.g., fronto-temporal, temporo-parietal, etc.) and counted the proportion of edges falling into each category. When comparing G1 and G2, most reduced connections in G2 were fronto-temporal (36%). Similar results were obtained across different values of threshold (see figure S2 and figure S3 in **supplementary materials**).

When comparing G2 and G3, one connected component comprising 125 edges and 57 regions was statistically significant ( $p<0.001$ , corrected using permutation test, figure 2B). For all edges, the functional connectivity was significantly reduced in G3. Most of these altered connections were fronto-central (20%), temporo-frontal (12%), fronto-frontal (12%) and occipito-central (12%). Similar results were obtained across different values of threshold (see figure S2 and figure S3 in **supplementary materials**).

One connected component, comprising 229 edges and 57 regions was significant between G1 and G3 ( $p < 0.001$ , corrected using permutation test, figure 3C). Most of these decreased connections were parieto-frontal (14%), fronto-central (14%) and temporo-frontal (13%). Similar results were obtained across different values of threshold (see figure S2 and figure S3 in **supplementary materials**).

Concerning the alpha1 networks, results showed significance difference between G2 and G3 with a component of 60 nodes and 320 edges ( $p < 0.001$ , figure 4A). These alterations mainly concerned temporo-frontal (20%), temporo-temporal (15%) and fronto-central (10%) connections.

In addition, one connected component, comprising 123 edges and 47 regions showed significant differences between G1 and G3 ( $p = 0.004$ , figure 4B). Most of these decreased connections were temporo-frontal (24%), fronto-central (10%) and temporo-temporal (10%). No significant difference was observed between G1 and G2 at the alpha1 frequency band.

### **Correlations between brain connectivity and performance at the neuropsychological tests**

To assess the relationships between functional connectivity and Parkinson's disease patients cognitive performance, we focused on the subnetwork showing a significant difference between G1 and G2 (figure 3A). We reasoned that these 49 edges were the most relevant for detecting a marker of cognitive impairment in Parkinson's disease. For each network, we derived an Edge-Wise Connectivity Index (EWCI) as the sum of the weights of the significant subnetwork:

$$EWCI = \left( \sum_i^N W_i \right) \times 100$$

Where  $W_i$  represents the weight of the edge  $i$  in the significant subnetwork and  $N$  is the number of edges in the subnetwork ( $N=49$  in this case). For the correlation analysis, we used the three most discriminant neuropsychological tests identified by the discriminant factorial analysis (see, (118)). It included the number of correct responses at the symbol digit modalities test (SDMT), the number of errors at the Stroop test and animal fluency in 60 sec. Z-scores were calculated for each of these tests and the cognitive score used for the correlation analysis (Spearman  $\rho$ ) was the sum of these Z-scores. Results are shown in figure 5. When considering all groups, the EWCI was significantly correlated with the cognitive score ( $\rho=0.49$ ,  $p<0.01$ ), figure 5A. To ensure that the correlation was not only driven by G3 (as it might be perceived in the figure), we computed the correlation between EWCI and cognitive score for G1 and G2, results show that the association remains significant ( $\rho=0.37$ ,  $p<0.01$ ), figure 5B.

## Discussion

---

Brain disorders are rarely limited to a single region. Local dysfunctions often propagate to affect other regions, resulting in large-scale brain network alterations (120). This is particularly true in neurodegenerative diseases. Therefore, the identification of disruptions in whole-brain functional networks from noninvasive recordings and their relationships with cognitive impairment is a very important and challenging issue. Indeed, discovering functional connectivity abnormalities correlated to unfavorable disease evolution could help prognosis of cognitive decline with the identification of markers for disease progression, and guide treatment instauration. Here, based on scalp dense-EEG recordings, we detected alterations in functional networks associated with cognitive deficits in patients with Parkinson's disease. Using the edge-wise analysis, we highlighted disturbances in functional connectivity in the alpha 2 frequency band even when cognitive impairment was still mild (by comparison of G1 and G2).

The originality of our work is twofold. Firstly, the data came from a large group of Parkinson's disease patients who underwent a comprehensive neuropsychological assessment and were categorized in different cognitive phenotypes (cognitively intact patients, patients with mild to moderate deficits mainly in executive functions and patients with severe cognitive deficits in all cognitive domains including memory) by a data-driven clustering approach (118). Hence, the differences of functional connectivity between groups are linked to different cognitive profiles that were not defined a priori. Secondly, EEG source connectivity approach was used to identify functional networks at the cortical level from scalp dense-EEG recordings. This method was first evaluated for its capacity to reveal relevant networks in a picture naming task (32) and was then extended to the tracking of the spatiotemporal dynamics of reconstructed brain networks (64). The method showed high specificity in term of involved brain regions and excellent performance in terms of both spatial and temporal resolution. Here, EEG resting state recordings were analyzed by power-based and functional connectivity approaches at different frequency bands. The power-based approach showed a shift toward the EEG lower frequencies as cognitive impairment increased (from G1 to G3). However, this approach failed to detect significant differences between G1 and G2 although such detection is particularly challenging. In the context of functional connectivity analysis, graph theory metrics were firstly computed reflecting the global topology characteristics of the network. This approach also failed to detect significant differences between the three groups. Finally, assessment of the functional connectivity between cortical regions (called edge-wise analysis) showed a significant difference between each of the three cognitive phenotypes. These findings indicate that functional connectivity decreases with the worsening of cognitive performance and loss of connectivity between the frontal and

temporal regions may be a marker of mild to moderate cognitive impairment in Parkinson's disease. Results are further discussed hereafter.

### **EEG and cognitive impairment**

EEG has increasingly been used to describe cognitive impairment in neurodegenerative disorders (151) (152). Resting-state recordings from Alzheimer's disease patients were characterized by a shift to lower frequencies (153) (154) (155). Similar findings were reported in Parkinson's disease when comparing cognitively intact patients, patients with mild cognitive impairment and with dementia (156) (82). A slowing of EEG was even found in early-untreated Parkinson's disease patients without dementia, but with deficits in executive functions (79). The comparison between Alzheimer's disease and Parkinson's disease patients with dementia with a similar severity of dementia (based on the score at the MMSE) showed higher EEG slowing in Parkinson's disease patients with dementia (157) (158). A slowing of EEGs (mainly in the theta power) was also observed in Parkinson's disease and Alzheimer's disease at early stage of the disease (159). Our results agree with most of the reported studies. We observed a shifting toward lower frequencies from G1 to G3 and G2 to G3 mainly in delta and theta frequency bands. We also observed an increase in the beta band. A possible explanation of these observations is that disruption of alpha 1 (low alpha) and theta rhythms is due to a phenomena of degeneration of the ascending diffuse projection systems of attention (39). Beta oscillations may be altered by intrinsic cortical pathology (160). However, our EEG spectral analysis failed to detect significant differences between the three groups in the alpha frequency band, and also between G1 and G2 at all frequency bands. Consequently, we have investigated the interactions between the regions at these frequency bands and its relationships to Parkinson's disease in the objective of revealing possible significant differences between the groups, mainly G1 and G2.

## Functional connectivity deficits in Parkinson's disease

Considering the brain as a very complex network, recent studies have started to focus on modifications in functional connectivity to extend our understanding of neurodegeneration (see review in (161)). Our results showed a tendency to decreasing in the global topological graph features from G1 to G3 but without any significant differences between the groups. Previous studies have reported loss in network efficiency and hubs in the EEG alpha frequency bands in patients with Lewy bodies dementia in comparison with healthy controls and Alzheimer's disease patients (162). In a four-year follow-up study of Parkinson's disease patients with MEG recording, reduced node clustering for all frequencies and loss of global network efficiency in alpha frequency band were reported to be related with cognitive decline (114).

The absence of significant changes at the level of network global features (averaged over the whole brain) between groups can be explained by the high heterogeneity of the metric values across the brain regions. Nevertheless, a node-wise analysis (statistical test at each node) using these features did not show also significant difference between the groups. It is possible that the normalized features used here ( $C_c$ ,  $Str$ ,  $P_L$  and  $E_G$ ) were not sensitive to detect the reorganization in the brain networks of the different groups and therefore other advanced node-level metrics may possibly detect the global (or local) alterations in the networks.

Using the edge-wise analysis, we observed significant differences in alterations in the functional networks at the alpha 1 (8–10 Hz) and alpha 2 (10–13 Hz) frequency bands. Alterations in the alpha band were observed by many previous studies such as those reporting a loss in MEG functional connectivity in demented patients (113), a reduction in the global coherence (163) (164) and a loss in EEG network efficiency and hubs (162) in dementia with Lewy bodies and, very recently, a decrease in local integration at the

alpha1 frequency bands between cognitively intact and demented Parkinson's disease patients (116). Observing significant alteration between G1 and G2 only in the alpha band was not surprising. The alpha wave is very dominant during eye close resting state reflecting the attentional capacity of the subject (alpha 1) and the integration of the sensory motor and semantic information (alpha 2) via the activation of the thalamo-cortical and cortico-cortical connections (39) (165). However, the other frequency bands are less dominant during rest (eye closed). For instance, beta and gamma are more associated with cognitive tasks and reflect the local information processing (segregation). The observed differences between the G1 and G2 were mainly fronto-temporal. A key issue here is that these alterations in connectivity were observed when cognitive deficits are still moderated. Similar fronto-temporal alterations were also previously observed in Alzheimer's disease patients using structural (166) and functional (167) connectivity. MEG studies showed also loss of frontotemporal functional connectivity at the alpha band in Parkinson's disease patients with dementia (113). These observations are in line with results of structural MRI studies showing early atrophy of temporal and frontal lobes in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and more widespread atrophy in Parkinson's disease patients with dementia (168) (169). They also agree with neuropathological observations that Lewy bodies pathology first invades the neocortex through these same regions (170) (171). We also observed that the alterations in functional connectivity observed in the group of patients with severe deficits (G3) involved more spatially distributed networks, mainly fronto-parietal and fronto-central.

In contrast to our results and those of many other studies, a trend towards an increase in cortico-cortical functional connectivity was reported in Parkinson's disease patients early in the course of the disease compared with healthy controls in the alpha 1, alpha 2, beta and theta frequency bands using MEG (172). The significance of this increased

synchronization between cortical regions remains ambiguous. The absence of a healthy control group in our study does not allow us to verify the existence of such “over-connectivity” at early stages of Parkinson’s disease. It is however likely that the observed modifications in the functional network in Parkinson’s disease vary depending on the severity of cognitive decline as discussed in (173). Only a follow-up of our patients could shed light on these issues.

### **Limitations**

Firstly, patients were initially separated into five ‘clusters’ according to their cognitive status (for details, see (118)). As explained in the methods section, patients from clusters 1 and 2 combined them into one group of cognitively intact patients (G1) since we wanted to differentiate the groups according to overall efficiency. However, a further investigation of the differences in functional EEG connectivity between these two clusters could be of interest to test the hypothesis that mental slowing may contribute to be an early marker of cognitive impairment in Parkinson’s disease.

Secondly, although inclusion was prospective, the male/female ratio was higher than usually in our patient group. This may have influenced our results although, up to now, there is no evidence of a sex effect on EEG characteristics of PD patients. Thirdly, our study did not include a group of healthy control subjects. Therefore, the comparison between the networks from patient groups with a reference network was not possible. As our main objective was to discover markers able to detect early cognitive decline in Parkinson’s disease patients, we used the group of cognitively intact patients (G1) as a reference and analyses were adjusted on age and education. Moreover, our patient groups did not differ in disease duration and severity of the motor symptoms (assessed by the score at the MDS-UPDRS III scale). Despite between-group differences, apathy and hallucinations were not considered as nuisance factors in our analyses. Indeed, we

considered that lack of initiative, reduction of interests and loss of insight may be symptoms of cognitive impairment since both apathy and hallucinations are embedded with cognitive impairment in Parkinson's disease. Adjusting on these variables, in addition to reduce statistical power, would have removed useful information from our analyses.

Fourthly, regarding the methodological issues, a priori anatomic template to define the network nodes was used in our analyses. This approach is commonly used in the literature (174) (107) (175). Nevertheless, further work examining the effects of template selection on reported findings will be important to determine their generalizability (176).

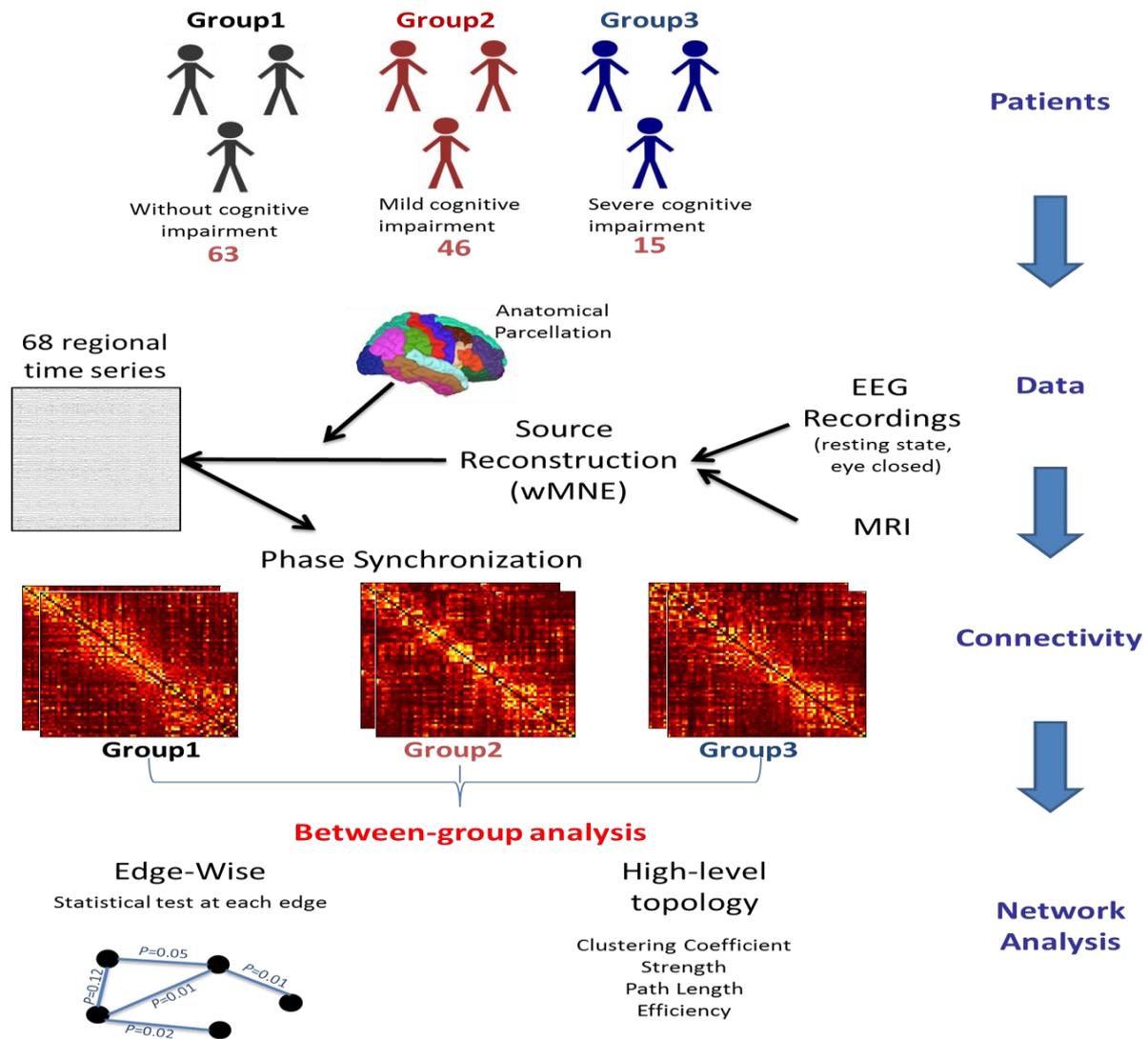
At last, the computation of functional connectivity at the source level can be criticized since it reduces the effect of the field spread although it does not suppress it completely (177). In this context, few strategies have been proposed to tackle this issue and they mainly intended to remove the zero-lag correlations before performing any connectivity analysis (178) (179) (180). Others suggested keeping only the long-range connections (181). However, these methods suppress possible significant correlations that might happen at zero-lag (182). Here, we used the phase locking value. Our choice was supported by two comparative studies using simulated (148) and real data (32). Both analyses showed that PLV has the highest performance among all the tested methods. Even though the PLV does not correct for spatial leakage, it was recently shown to provide highest performance among many other connectivity measures (even those correcting for spatial leakage) (182). Authors in (182) showed also that the zero lag correlations are crucial when analyzing the network structural-functional correlations. More recently, a comparative study between different connectivity measures (including those correcting for spatial leakage and introducing orthogonalization) showed also the high performance of the PLV method for the reproducibility of subject specific and group-level resting state networks (183).

To sum up, we reported a new analysis using dense-EEG source connectivity on Parkinson's disease patients with different cognitive phenotypes. We showed that cognitive impairment in Parkinson's disease is related to functional connectivity alterations. We speculate that this relatively easy-to-use technique is a promising approach not only to detect and characterize alterations in pathological functional networks but also may open perspectives towards designing a neuromarker of cognitive impairments in Parkinson's disease (and other neurodegenerative diseases) from resting-state EEG recordings that could consolidate results of usual neuropsychological tests.

## **Acknowledgements**

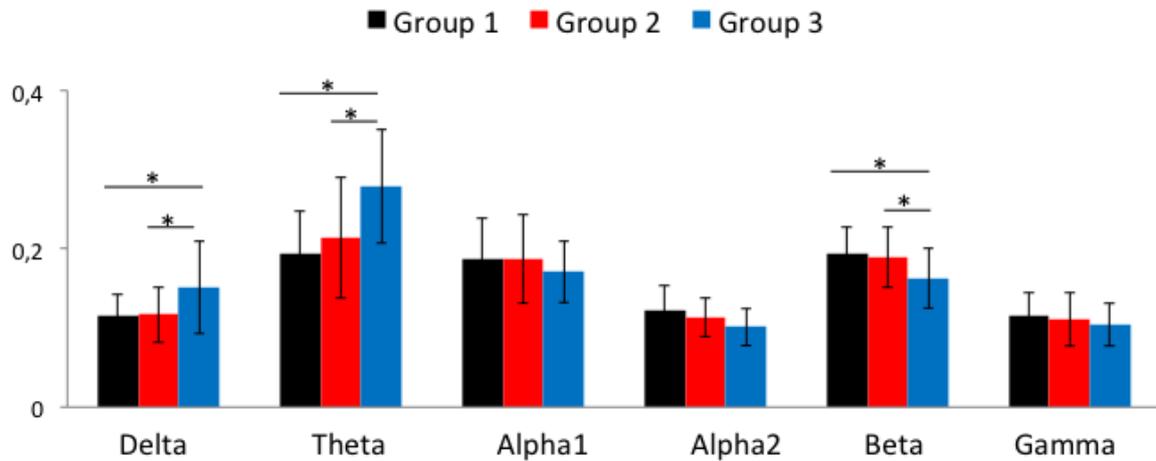
---

This study was funded by the Michael J. Fox Foundation for Parkinson's research. The sponsor was not involved in the study design or in data interpretation, writing of the report or decision to submit the article for publication. This work has also received a French government support granted to the CominLabs excellence laboratory and managed by the National Research Agency in the "Investing for the Future" program under reference ANR-10-LABX-07-01.

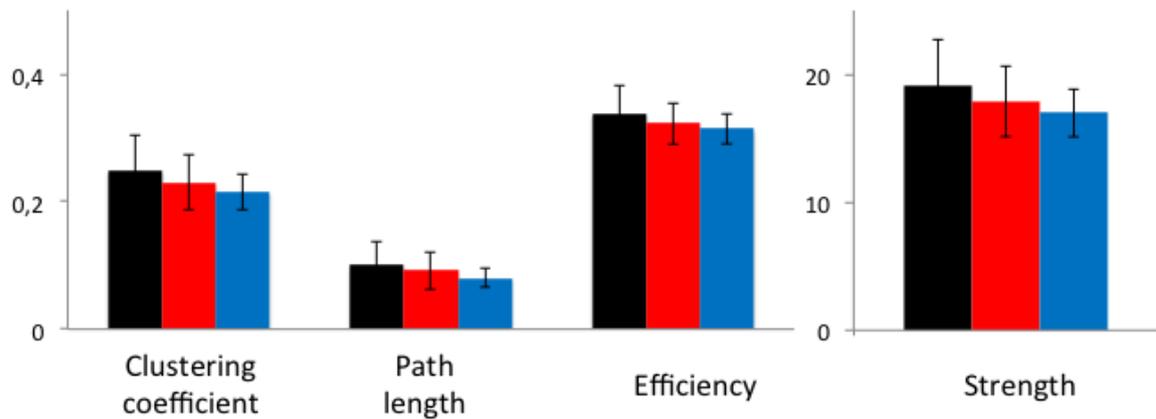


**Figure 1: Structure of the investigation.** Patients were categorized by their cognitive performance 1) cognitively intact subjects, 2) patients with mild cognitive impairment and 3) patients with severe cognitive impairment. The demographic and clinical features of the three groups are summarized in table 1. The performance and the neuropsychological test of the three groups are also described in table 2. (see (Dujardin et al., 2015) for more description about the database). **Data:** Dense-EEGs were recorded using 128 electrodes during resting state (eye closed). The MRIs of the subjects were also available. The cortical sources were reconstructed by solving the inverse problem using the weighted Minimum Norm Estimate (wMNE) method. An anatomical parcellation was applied on the MRI template producing 68 regions of interest (Desikan-killany atlas) computed using Freesurfer (Fischl, 2012) and then imported for further processing into brainstorm (Tadel et al., 2011). The functional **connectivity** was computed between the 68 regional time series using the Phase Locking Value (PLV) method at six frequency bands: [delta (0.5–4 Hz); theta (4–8 Hz); alpha 1 (8–10 Hz); alpha 2 (10– 13 Hz); beta (13–30 Hz); gamma (30–45 Hz)]. The connectivity matrices were compared between the groups using two level of **network analysis** i) High-level topology where we computed four network metrics: the clustering coefficient, the strength, the characteristic path length and the global efficiency and ii) edge-wise analysis where we computed the between-group statistical analysis at the level of each connections in the network using the Network Based Statistics (NBS) approach (Zalesky et al., 2010a).

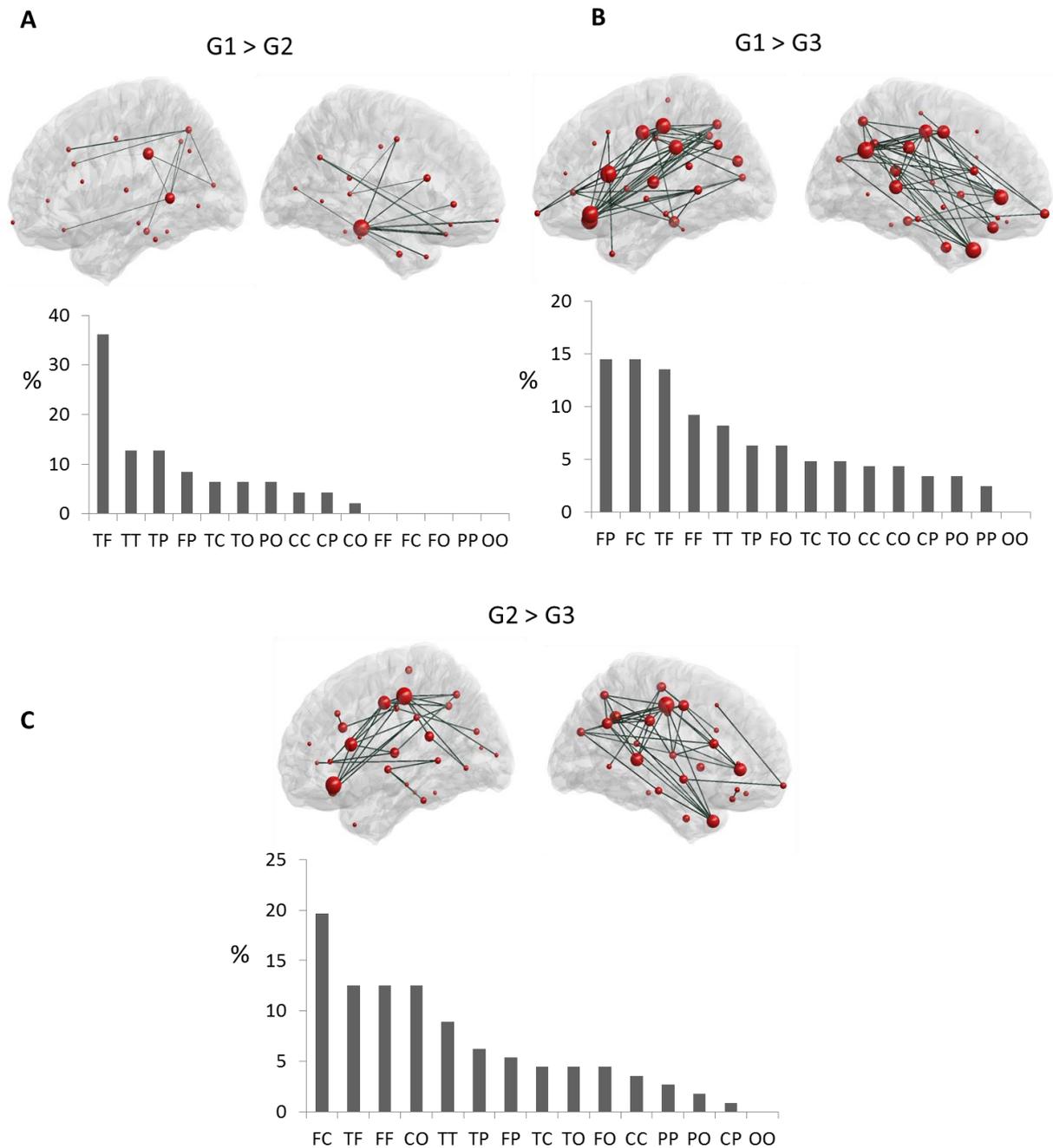
**A . Frequency-based analysis**



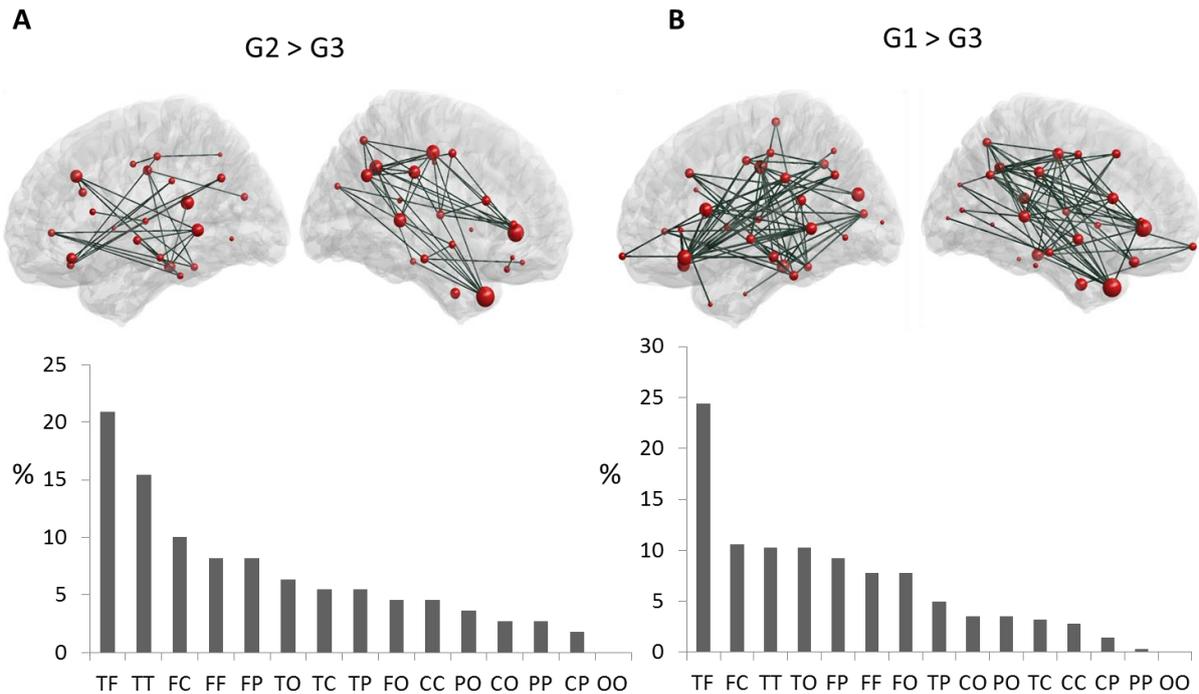
**B . Global network-based analysis (alpha 2)**



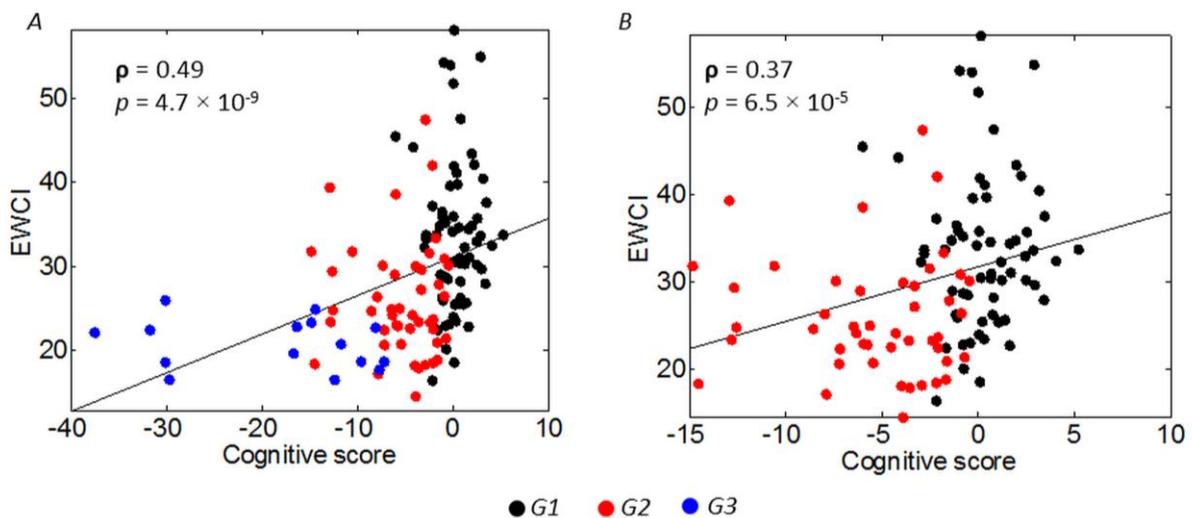
**Figure 2: A. Frequency based analysis:** mean  $\pm$  standard deviation values of the power spectral density for each group of patients at six frequency bands: [delta (0.5–4 Hz); theta (4–8 Hz); alpha1 (8–10 Hz); alpha2 (10– 13 Hz); beta (13–30 Hz); gamma (30–45 Hz)]. **B. Global topology analysis:** mean  $\pm$  standard deviation values of the four computed network measures: Clustering Coefficient, Strength, Path Length and Global Efficiency. This typical example corresponds to the metrics computed on the weighted undirected graphs obtained for each subject of each group at alpha 2 frequency band. The \* denotes a  $p$  value <0.01, Bonferroni corrected.



**Figure3: Edge-wise analysis (alpha 2).** Subnetworks of functional connections showing a significant difference between the three groups at alpha 2. At each part, the top row presents graph-based representations of these subnetworks, with each region represented as a red sphere plotted according to the stereotactic coordinates of its centroid, and each suprathreshold edge represented as a dark green line. The size of the node represents the number of significantly different connections from the node itself. For all edges, connectivity was higher in G1 > G2 (A), G1 > G3 (B) and G2 > G3 (C). Bottom row presents the proportion (%) of each type of connection in each subnetwork, as categorized according to the lobes each edge interconnects. F: Frontal, T: Temporal, P: Parietal, C: Central, and O: Occipital.



**Figure 4: Edge-wise analysis (alpha 1).** Subnetworks of functional connections showing a significant difference between the three groups at alpha 1. At each part, the top row presents graph-based representations of these subnetworks, with each region represented as a red sphere plotted according to the stereotactic coordinates of its centroid, and each suprathreshold edge represented as a dark green line. The size of the node represents the number of significantly different connections from the node itself. For all edges, connectivity was higher in G2 > G3 (A) and G1 > G3 (B). Bottom row presents the proportion (%) of each type of connection in each subnetwork, as categorized according to the lobes each edge interconnects. F: Frontal, T: Temporal, P: Parietal, C: Central, and O: Occipital.



**Figure 5:** Scatterplot of the association between the cognitive score and the edge-wise connectivity index for the A) G1, G2 and G3 and B) G1 and G2.

N=124 n (%)	<b>G1</b> Mean(SD) 63 (50.81)	<b>G2</b> Mean (SD) 46 (37.10)	<b>G3</b> Mean (SD) 15 (12.10)	<i>p</i> value
<u>Demographic</u>				
Sex (% male)	73.02	63.04	80	0.358
Handedness (% right)	84.12	91.3	93.33	0.362
Age (y)	63.53 (7.97)	67.29 (7.73)	70.07 (6.01)	0.003
Formal education (y)	13.32 (3.68)	11.52 (3.56)	9.47 (2.23)	<0.001
<u>Clinical</u>				
Disease duration(y)	8.05 (6.43)	8.8 (4.97)	10.6 (6.23)	0.317
MDS_UPDRS3 score	27.86 (11.91)	28.87 (11.08)	32 (18.15)	0.514
Hoehn & Yahr stage	2.02 (0.5)	2.24 (0.63)	2.13 (0.74)	0.168
<u>Medication</u>				
LEDD (mg/day)	712.5 (548.46)	913.15 (599.75)	820.88 (275.97)	0.167
<u>Neuropsychiatry</u>				
Hamilton depression rating scale	5.44 (4.87)	6.22 (4.04)	5.33 (4.25)	0.637
Lille apathy rating scale	-26.71 (6.3)	-22.72 (6.93)	-19.93 (8.33)	<0.001
Hallucinations (%)	4.76	17.39	33.33	
<u>Cognition</u>				
MMSE /(30)	28.6 (1.44)	27 (2.19)	24.13 (3.42)	<0.001
Mattis DRS (/144)	140.37 (3.12)	134.5 (5.41)	124.2 (9.17)	<0.001

**Table 1.** Demographic and clinical features of the three patient subgroups. **MDS\_UPDRS3**=Movement Disorders Society sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale-Part III (severity of motor symptoms); **LEDD**=Levodopa Equivalent Daily Dose; **MMSE**= Mini Mental State Examination; **MDRS**= Mattis dementia rating scale.

N=156	G 1 Mean (SD)	G 2 Mean (SD)	G3 Mean (SD)	p value	Post-hoc test
<i>ATTENTION AND WORKING</i>					
<i>MEMORY</i>					
WAIS-R forward digit (/14)	8.30 (1.96)	6.93 (2.30)	6.33 (2.58)	0.001	1>2,3
WAIS-R backward digit (/14)	6.38 (1.47)	4.96 (1.69)	3.47 (1.51)	<0.0001	1>2,3; 2>3
SDMT: number in 90sec	48.59 (8.07)	32.98 (7.03)	15.73 (10.11)	<0.0001	1>2,3; 2>3
<i>EXECUTIVE FUNCTIONS</i>					
Trail Making Test (time B/time A)	2.36(0.69)	2.84 (0.81)	2.58 (1.29)	0.013	1>2
Stroop: interference index	1.62 (0.26)	2.10 (0.75)	2.57 (1.20)	<0.0001	1>2,3; 2>3
Stroop: errors	0.65 (1.14)	3.91 (4.48)	17.47 (14.46)	<0.0001	1>2,3; 2>3
Phonemic fluency: words in 60 sec.	15.00 (4.00)	10.80 (3.96)	7.00 (3.29)	<0.0001	1>2,3; 2>3
Alternating fluency: words in 60 sec	13.79 (3.70)	8.96 (3.27)	5.87 (3.25)	<0.0001	1>2,3; 2>3
<i>EPISODIC MEMORY</i>					
HVLT Learn1 (/12)	7.22 (1.52)	5.30 (2.10)	3.27 (1.62)	<0.0001	1>2,3; 2>3
HVLT Learn total (/36)	27.44 (3.74)	22.76 (4.00)	15.47 (3.3)	<0.0001	1>2,3; 2>3
HVLT delayed recall (/12)	9.78 (1.86)	8.02 (1.91)	3.93 (2.60)	<0.0001	1>2,3; 2>3
HVLT recognition hits (/12)	11.46 (0.86)	11.09 (1.15)	9.53 (1.92)	0.0005	1>3; 2>3
HVLT number of intrusions	1.21 (0.90)	2.46 (3.20)	3.00 (2.10)	0.008	1>2,3
<i>LANGUAGE</i>					
Boston naming test (/15)	13.46 (1.59)	11.33 (2.55)	10.67 (2.89)	<0.0001	1>2,3
Semantic fluency (animals in 60 sec)	22.94 (4.77)	14.74 (3.89)	9.73 (5.45)	<0.0001	1>2,3; 2>3
<i>VISUOSPATIAL FUNCTIONS</i>					
Judgment of line orientation	12.17 (2.61)	10.74 (3.04)	7.60 (3.02)	<0.0001	1>2,3; 2>3

**Table 2** Performance (mean and standard deviation) at the neuropsychological tests of the three patients subgroups. **WAIS-R**= Wechsler for adults intelligence scale revised; **SDMT**= Symbol digit modalities test; **HVLT**=Hopkins verbal learning test.

## Discussion générale

L'objectif principal de cette étude était de mettre en évidence des différences entre différents phénotypes cognitifs de la maladie de Parkinson à partir des données quantitatives d'EEG, d'analyse spectrale et de connectivité fonctionnelle à partir des paramètres de graphe d'une part et sur la comparaison directe des valeurs de connectivité entre régions deux à deux d'autre part. La mesure objective d'un paramètre physiologique pour détecter un trouble cognitif débutant pourrait en effet devenir un marqueur utile de suivi du déclin cognitif dans la maladie de Parkinson.

### 1) Apport des données d'analyse spectrale

Les données d'analyse spectrale nous ont permis de confirmer une notion déjà connue, à savoir celle d'un ralentissement chez les sujets présentant un déclin cognitif sévère avec l'observation d'un ralentissement de l'EEG sous la forme d'une augmentation des puissances dans les basses fréquences delta et thêta et une baisse dans les hautes fréquences bêta et de la valeur du rythme de fond postérieur chez les patients du groupe 3 par rapport aux groupes 1 et 2. Ce ralentissement avait déjà été décrit dans des études anciennes et plus récentes sur le sujet (76)(77)(78) (79) (82) (83). Certaines études (82)(83) parvenaient, contrairement aux résultats d'analyse spectrale de notre étude, à différencier les sujets avec déclin cognitif léger (DCL) des cognitivement normaux (CN) par l'observation de valeurs intermédiaires chez les sujets DCL, entre CN et sujets parkinsoniens déments (MPD). Notre analyse par clusters ne permet pas une comparaison parfaite des différents groupes à ceux de de la littérature.

Ces modifications de rythmes ont déjà été envisagées comme d'éventuels marqueurs d'évolution vers la démence. En effet, une étude longitudinale parue dans *Neurology* en 2014 (184) en MEG mettait en évidence trois paramètres d'analyse spectrale prédictifs

d'une évolution vers la démence dans une cohorte de 63 patients dont 19 (30.2%) évoluèrent vers la démence : une puissance dans la bande bêta inférieure à la médiane (Hazard Ratio 5.21;  $p = 0.004$ ), un pic fréquentiel inférieur à la médiane (HR 3.97;  $p = 0.016$ ) et une puissance dans la bande thêta supérieure à la médiane (HR 2.82;  $p = 0.037$ ). Couplés avec les données neuropsychologiques, la valeur prédictive était encore plus forte : une mauvaise performance au test d'évaluation des fonctions exécutives couplée à la puissance dans la bande bêta inférieure à la médiane donnait le plus haut risque d'évolution vers la démence (HR 27.3;  $p < 0.001$ ).

Les résultats d'analyse de la connectivité fonctionnelle apportent des informations supplémentaires avec des modifications du réseau dès les premiers signes de déclin cognitifs.

## 2) Apport des données de connectivité fonctionnelle cérébrale

Nous avons complété notre étude par une analyse originale de la connectivité fonctionnelle après reconstructions des sources du signal enregistré à partir des 128 électrodes de scalp. Les résultats sur les paramètres de graphe ne mettaient pas en évidence de différence significative dans l'organisation du réseau, seulement une tendance à la désorganisation, avec baisse non significative du coefficient de clusterisation traduisant une baisse des capacités d'intégration locale des informations et baisse de l'efficacité globale en faveur d'une baisse des capacités d'intégration globale suivant la sévérité du déclin cognitif. Cette perte de l'architecture « petit monde » pour une organisation plus aléatoire, moins efficace, a été démontrée par d'autres études en EEG (116) et en MEG (114). Ces études se différenciaient de notre étude par l'usage de paramètres de graphe plus élaborés, permettant vraisemblablement une meilleure description de l'architecture du réseau.

La comparaison des valeurs de connectivité fonctionnelle au niveau de chaque connexion par la Network-Based Statistics nous a, en revanche, fourni des résultats prometteurs, avec la mise en évidence d'une moindre connectivité fonctionnelle concernant un nombre croissant de connexions entre régions du réseau cérébral suivant la sévérité de l'atteinte cognitive dans la bande alpha2. Ces baisses de connectivité s'observaient dès le stade de déclin cognitif léger dans la bande alpha2, par une altération prédominante des connexions interlobaires frontotemporales. Ces résultats sont en bonne corrélation avec les études précédentes sur le sujet, en MEG (113) (114) et en IRMf (111). Il était par ailleurs également observé comme dans notre étude une altération de connectivité plus étendue chez les sujets avec déclin cognitif sévère (185).

En EEG, l'altération de connectivité fonctionnelle en fonction du statut cognitif de MP a été démontrée par quelques études très récentes (116) (115), sans localisation plus précise des régions les plus concernées. Notre méthode, par comparaison avec celles de ces études, a l'avantage d'une meilleure résolution spatiale, avec pour la première fois l'utilisation de 128 électrodes (contre 21 en EEG standard) pour une reconstruction précise des sources corticales du signal enregistré en scalp avant d'appliquer les méthodes de connectivité fonctionnelle entre chacune des 68 régions corticales. Reproduire en EEG des résultats déjà observés en MEG et en IRMf, deux méthodes d'imagerie très informatives dans la compréhension du fonctionnement du système nerveux, mais onéreuses et plus difficilement accessibles en pratique clinique comparativement à l'EEG, est déjà en soi une avancée. On peut en effet imaginer à l'avenir, en cas de mise en évidence de marqueurs EEG de déclin cognitif utilisable en clinique, une utilisation plus aisée de l'EEG. Cela nécessiterait néanmoins pour l'EEG haute résolution une amélioration des facilités de pose des casques 128 voies, pose qui reste fastidieuse à l'heure actuelle pour un enregistrement de qualité.

Notre travail apporte ainsi deux informations nouvelles :

- En premier lieu, que différents phénotypes cognitifs de maladie de Parkinson de sévérité variable s'associent à des modifications fonctionnelles du réseau cérébral, ouvrant donc les possibilités de recherche de biomarqueurs permettant de suivre une dégradation cognitive, et ce, dès le stade de déclin cognitif léger. Ces biomarqueurs pourraient être en rapport avec la perte de connectivité des régions frontotemporales, leur nature précise restant encore à déterminer.
- D'autre part, et c'est un point important, notre étude vient valider, par sa cohérence avec les données de la littérature, une méthode de connectivité de source en EEG, et conforter l'idée que l'EEG est un outil informatif permettant de mettre en évidence des différences de fonctionnement cérébral. Notre étude, et les quelques autres réalisées en EEG, apportent des arguments pour une exploitation future des données EEG dans l'arsenal diagnostique, pronostique et de suivi de la MP en association avec les données cliniques et d'imagerie morphologique.

## Perspectives

À ce stade, il ne peut être déduit directement de nos résultats un marqueur d'altération cognitive. Un approfondissement du travail est nécessaire, passant notamment par une description plus précise des anomalies-réseau, de chacune des 68 régions corticales pour détecter les régions-clés altérées précocement et décisives dans la progression des dommages au reste du réseau. Une comparaison avec un groupe témoin de sujets sains appariés sur l'âge permettrait de mieux identifier les modifications pathologiques du réseau cérébral avec la maladie. Le suivi des patients est également déterminant, pour déterminer par la suite quelles anomalies seraient prédictives d'une évolution

défavorable, notamment pour les patients ayant un déficit léger initialement. En effet, rien ne peut nous confirmer à ce jour que les patients d'un même profil cognitif vont tous évoluer dans le même sens, d'autant plus que les cinq profils ne se différencient pas en termes de durée d'évolution de la maladie. Même si la formation sans hypothèse a priori des cinq groupes de l'étude originale (118) assure d'une certaine homogénéité au sein de chaque phénotype cognitif, leur évolution reste incertaine. Ces trois éléments, à savoir 1) le suivi longitudinal, 2) la comparaison avec un groupe témoin, et 3) l'étude de l'organisation fonctionnelle de chaque région par des paramètres de graphe plus élaborés ou suivant de nouveaux paradigmes, nous permettra d'avancer dans la découverte de marqueurs de déclin cognitif.

D'autres points méritent également d'être abordés dans des travaux complémentaires, à savoir la comparaison des cinq phénotypes cognitifs en termes de connectivité fonctionnelle cérébrale et l'approfondissement du lien entre perturbations de la connectivité et physiopathologie de la maladie.

#### 1) Étude comparée de la connectivité fonctionnelle des cinq groupes

Il serait aussi intéressant d'étudier les perturbations de connectivité fonctionnelle de chacun des cinq phénotypes cognitifs pris séparément. Il faudrait pour cela augmenter les effectifs des clusters 4 et 5, qui, dans l'étude principale, ont tous deux un déclin cognitif marqué dans plusieurs domaines, mais se différencient par une atteinte prédominante des fonctions exécutives dans le cluster 4, tandis que le cluster 5 se démarque par une atteinte prononcée de la mémoire épisodique. Il est possible que ces deux profils renvoient à deux processus physiopathologiques différents, avec comme hypothèse évoquée par Dujardin et collaborateurs (118), une possible comorbidité avec la maladie d'Alzheimer pour les sujets du cluster 5 et donc probablement des différences de

connectivité fonctionnelle suivant la nature et la localisation des réseaux altérés. Les faibles effectifs de ces deux groupes ne nous ont pas permis ces comparaisons.

Il serait également très intéressant d'étudier parmi les sujets cognitivement normaux du groupe 1 la différence de connectivité entre les clusters 1 et 2 : malgré une efficacité cognitive globale normale et des performances aux différents tests dans les normes, ces deux profils se distinguaient par des performances moins bonnes dans le cluster 2, notamment sur la vitesse de traitement de l'information, et également sur la proportion de sujets apathiques, plus importante dans le cluster 2. Ces deux éléments pourraient en effet suggérer une évolution future différente des deux profils, ralentissement et apathie ayant déjà été considéré comme des signes précurseurs de démence (186) (187). La comparaison avec un groupe témoin des résultats de connectivité fonctionnelle de ces sujets des clusters 1 et 2, considérés comme « cognitivement normaux » dans la littérature actuelle car ne répondant pas aux critères de déclin cognitif léger en vigueur (17) sera particulièrement importante pour l'interprétation des résultats. Le suivi longitudinal de ces patients nous permettra également de répondre à ces questionnements sur leur évolution possiblement différente et de dépister éventuellement des marqueurs EEG de déclin cognitif très précoce.

## 2) Corrélation entre connectivité fonctionnelle et physiopathologie

### 2.1. Interprétation des valeurs de connectivité fonctionnelle

Notre étude met en évidence une altération préférentielle des connexions frontotemporales dans le groupe 2 de MP-DCL par rapport au groupe 1 de CN, puis plus diffuse dans le groupe 3 au déclin cognitif nettement plus marqué. Ces résultats sont en bonne corrélation avec les études structurales en IRM (atrophie temporale et frontale prédominante pour les stades débutants de déclin cognitif, puis plus diffuse au stade de

démence (168) (169)) et de neuropathologie sur l'invasion néocorticale des corps de lewy, débutant dans ces mêmes régions (170) (171). Ces observations tendraient à valider nos résultats, avec une baisse de connectivité fonctionnelle possiblement en rapport avec une perte de substance et un dépôt protéique pathologique corrélés à un déclin cognitif.

Il reste néanmoins des zones d'ombre à éclaircir dans l'interprétation des perturbations de connectivité fonctionnelle qui n'est pas toujours aussi claire. En effet, bien que la perturbation de la connectivité fonctionnelle semble représenter un mécanisme physiopathologique important dans la maladie de Parkinson, l'interprétation d'une baisse ou hausse de connectivité reste controversée. Notre étude n'a mis en évidence que des baisses de connectivité, significatives suivant la sévérité du déclin cognitif. D'autres études ont mis en évidence des tendances à la hausse, que ce soit dans la maladie d'Alzheimer dans certaines régions (98), dans la maladie de Parkinson (79) (116), chez des parkinsoniens de novo non traités dans la bande alpha1 et en corrélation avec une persévération cognitive (79) ou chez des parkinsoniens cognitivement normaux par rapport à des sujets sains sur une augmentation des capacités d'intégration locale (CC élevé) (116). L'interprétation était différente dans ces deux derniers cas : en rapport avec la cognition dans le premier, sans rapport pour le second. Une augmentation de synchronisation est parfois interprétée comme un mécanisme compensatoire (188)(119) ou comme une désinhibition pathologique faisant suite à une lésion dégénérative (189). Selon le modèle choisi, l'interprétation et les conclusions qu'on en tire peuvent ainsi différer radicalement. Le recours aux outils graphiques de description de l'organisation du réseau par rapport à la comparaison brute des valeurs de connectivité ne permet pas toujours de trancher, avec parfois des discordances d'interprétation selon les auteurs.

Or la compréhension fine des mécanismes de réponse cérébrale à l'agression en termes de connectivité fonctionnelle non seulement améliore nos connaissances sur la physiopathologie de la maladie, mais est également essentielle pour une utilisation future de ces outils dans le suivi des patients, notamment pour la mesure correcte de l'impact d'une thérapeutique avec effet *disease modifier*.

Une des pistes avancées (119) pour mieux appréhender les modifications de fonctionnement cérébral serait d'utiliser des modèles de connectivité effective. La connectivité effective, à la différence de la connectivité fonctionnelle, donne un sens à la relation entretenue par deux régions cérébrales et se définit par l'influence qu'une aire cérébrale a sur une autre. Différents modèles et paradigmes, principalement appliqués en IRMf à l'heure actuelle, existent. (190) (191). L'utilisation de tels modèles pourrait nous permettre de suivre les mécanismes et de savoir dans quelles directions le processus pathologique s'étend au sein du cerveau avec bien plus de précision que ne le permettent les mesures non orientées de connectivité.

## 2.2. Lien entre phénotype clinique, protéinopathie et connectivité fonctionnelle

À ce jour, quelques études se sont intéressées au lien entre symptômes cliniques, modifications moléculaires/protéinopathies et perturbations des mesures de connectivité fonctionnelle, principalement dans la maladie d'Alzheimer (pour une revue (30)). Ainsi, dans la maladie d'Alzheimer, le dépôt ou l'élévation anormale du peptide bêta amyloïde (attestés en tomographie par émission de positon ou par mesure dans le liquide céphalo-rachidien) chez des sujets asymptomatiques cognitivement normaux, mais considérés comme plus à risque de développer une maladie d'Alzheimer, semblent corrélés à une baisse de connectivité dans la default mode network (DMN) en IRMf (192) (193).

Nous avons retrouvé une corrélation entre le score composite cognitif et les données de connectivité dans notre population. Il est toujours dangereux de passer d'une corrélation sur le plan statistique à un lien de causalité. Toutefois, dans la maladie de Parkinson, une étude récente (194) fait le lien entre profil clinique, anomalies spectrales et synucléopathies avec l'observation d'une baisse du rythme de fond postérieur (d'ordinaire dans l'alpha au repos les yeux fermés) chez des sujets porteurs de lésions de synucléopathies sans manifestation clinique de leur vivant, par rapport à des sujets sains, suggérant l'implication des dépôts de synucléines (même modérés) dans la perturbation des circuits thalamo-cortical et local cortico-cortical (194). Il n'y avait en revanche pas de différence entre porteurs asymptomatiques de synucléopathie et MP cognitivement normaux. Une majoration significative du ralentissement du rythme de fond était observée par la suite, croissante entre Normaux et MP-DCL, MP-DCL et déments, faisant le lien entre synucléopathies, cognition, et synchronisation cérébrale.

La recherche de corrélations entre connectivité et progression de la pathologie moléculaire pourrait être prometteuse, toujours dans l'optique de faciliter l'identification précoce de marqueurs de la maladie. De plus, en faisant la lumière sur la neurobiologie des perturbations de connectivité, l'objectif est également de parvenir à terme à clarifier la physiopathologie de pathologies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson.

## Conclusion

Notre étude met en évidence pour la première fois en EEG HR par la Network-Based Statistics une différence de connectivité fonctionnelle suivant différents profils cognitifs de maladie de Parkinson de sévérité variable. Nous avons également montré une perte préférentielle de connectivité des connexions frontotemporales chez les patients ayant une atteinte cognitive légère à modérée par rapport à des patients sans trouble cognitif, alors que les baisses de connectivité sont plus diffuses chez des sujets plus sévèrement altérés. Ainsi, nous confirmons que les méthodes de connectivité fonctionnelle cérébrale en EEG, utilisant la théorie des graphes, permettent de détecter des modifications des réseaux cérébraux en corrélation avec l'altération cognitive dans la maladie de Parkinson. Par ailleurs, ces différences varient en fonction de l'importance du déclin, laissant présager pour l'avenir la possibilité d'utiliser des marqueurs d'altération du réseau pour détecter et suivre une atteinte cognitive. On peut envisager qu'un suivi longitudinal de notre cohorte nous permettra de déterminer quels sont les marqueurs les plus pertinents, notamment ceux qui permettront de prédire une évolution défavorable vers la démence.

## REFERENCES

---

1. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV, National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006 Mar;5(3):235–45.
2. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology*. 1999 Apr 12;52(6):1214–20.
3. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2008 Apr 30;23(6):837–44.
4. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2011 Oct;26 Suppl 3:S42-80.
5. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*. 2014 Apr 23;311(16):1670–83.
6. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*. 2001 Mar 27;56(6):730–6.
7. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Oct 25;65(8):1239–45.
8. Schmidt R, Freidl W, Fazekas F, Reinhart B, Grieshofer P, Koch M, et al. The Mattis Dementia Rating Scale: normative data from 1,001 healthy volunteers. *Neurology*. 1994 May;44(5):964–6.
9. Cooper JA, Sagar HJ, Tidswell P, Jordan N. Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain J Neurol*. 1994 Jun;117 ( Pt 3):517–29.
10. Smith A. Symbol digit modalities test. Los Angeles: Western Psychological Services. 1982;
11. Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: focused review and a new integrative model. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2005 Feb;20(2):130–40.
12. Arakawa K, Tobimatsu S, Kato M, Kira J. Parvocellular and magnocellular visual processing in spinocerebellar degeneration and Parkinson's disease: an event-related potential study. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 1999 Jun;110(6):1048–57.
13. Flowers KA, Robertson C. Perceptual abnormalities in Parkinson's disease: top-down or bottom-up processes? *Perception*. 1995;24(10):1201–21.
14. Benton AL, Varney NR, Hamsher KD. Visuospatial judgment. A clinical test. *Arch Neurol*. 1978 Jun;35(6):364–7.
15. Linden MV der, Adam S. L'évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage). Groupe de Boeck; 2004. 104 p.
16. Dujardin K, Defebvre L. Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés. Elsevier Masson; 2007. 188 p.
17. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2012 Mar;27(3):349–56.

18. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2006 Sep;21(9):1343–9.
19. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Nov;84(11):1258–64.
20. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2010 Dec;9(12):1200–13.
21. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis.* 2013;11(2):79–92.
22. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2003 Apr;2(4):229–37.
23. Gibb WR, Lees AJ. A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease. *Neurology.* 1988 Sep;38(9):1402–6.
24. Galvin JE, Pollack J, Morris JC. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology.* 2006 Nov 14;67(9):1605–11.
25. Schapira AHV. Glucocerebrosidase and Parkinson disease: Recent advances. *Mol Cell Neurosci.* 2015 May;66(Pt A):37–42.
26. Nombela C, Rowe JB, Winder-Rhodes SE, Hampshire A, Owen AM, Breen DP, et al. Genetic impact on cognition and brain function in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain J Neurol.* 2014 Oct;137(Pt 10):2743–58.
27. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology.* 2010 Sep 21;75(12):1062–9.
28. Dujardin K, Leentjens AFG, Langlois C, Moonen AJH, Duits AA, Carette A-S, et al. The spectrum of cognitive disorders in Parkinson's disease: a data-driven approach. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2013 Feb;28(2):183–9.
29. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, et al. Amyloid  $\beta$  deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2013 Apr;12(4):357–67.
30. Pievani M, Filippini N, van den Heuvel MP, Cappa SF, Frisoni GB. Brain connectivity in neurodegenerative diseases--from phenotype to proteinopathy. *Nat Rev Neurol.* 2014 Nov;10(11):620–33.
31. Gavaret M, Badier J-M, Bartolomei F, Bénar C-G, Chauvel P. MEG and EEG sensitivity in a case of medial occipital epilepsy. *Brain Topogr.* 2014 Jan;27(1):192–6.
32. Hassan M, Dufor O, Merlet I, Berrou C, Wendling F. EEG source connectivity analysis: from dense array recordings to brain networks. *PloS One.* 2014;9(8):e105041.
33. Dustman RE, Shearer DE, Emmerson RY. Life-span changes in EEG spectral amplitude, amplitude variability and mean frequency. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 1999 Aug;110(8):1399–409.
34. Näpflin M, Wildi M, Sarnthein J. Test-retest reliability of resting EEG spectra validates a statistical signature of persons. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2007 Nov;118(11):2519–24.

35. Nunez PL. A study of origins of the time dependencies of scalp EEG: i--theoretical basis. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1981 Mar;28(3):271–80.
36. Annic A. Physiopathologie des troubles de la sélectivité attentionnelle dans la maladie de Parkinson : rôle des processus de capture et de contrôle volontaire de l'attention [Internet]. Lille 2; 2014 [cited 2016 Oct 18]. Available from: <http://www.theses.fr/2014LIL2S046>
37. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neurosciences à la découverte du cerveau.* 2007. (Rueil-Malmaison : Groupe Liaisons).
38. Ocklenburg S, Güntürkün O, Beste C. Lateralized neural mechanisms underlying the modulation of response inhibition processes. *NeuroImage.* 2011 Apr 15;55(4):1771–8.
39. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev.* 1999 Apr;29(2–3):169–95.
40. Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 1999 Nov;110(11):1842–57.
41. Klimesch W, Doppelmayr M, Russegger H, Pachinger T, Schwaiger J. Induced alpha band power changes in the human EEG and attention. *Neurosci Lett.* 1998 Mar 13;244(2):73–6.
42. Cheron G, Cebolla AM, De Saedeleer C, Bengoetxea A, Leurs F, Leroy A, et al. Pure phase-locking of beta/gamma oscillation contributes to the N30 frontal component of somatosensory evoked potentials. *BMC Neurosci.* 2007 Sep 18;8:75.
43. Herrmann CS, Munk MHJ, Engel AK. Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends Cogn Sci.* 2004 Aug;8(8):347–55.
44. Snyder AZ, Raichle ME. A brief history of the resting state: the Washington University perspective. *NeuroImage.* 2012 Aug 15;62(2):902–10.
45. Laufs H. Endogenous brain oscillations and related networks detected by surface EEG-combined fMRI. *Hum Brain Mapp.* 2008 Jul;29(7):762–9.
46. Niedermeyer E, Silva FHL da. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields.* Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 1340 p.
47. Sarvas J. Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem. *Phys Med Biol.* 1987 Jan;32(1):11–22.
48. van den Broek SP, Reinders F, Donderwinkel M, Peters MJ. Volume conduction effects in EEG and MEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998 Jun;106(6):522–34.
49. Lantz G, Grave de Peralta R, Spinelli L, Seeck M, Michel CM. Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed? *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2003 Jan;114(1):63–9.
50. Hämmäläinen MS, Ilmoniemi RJ. Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Med Biol Eng Comput.* 1994 Jan;32(1):35–42.
51. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* 1994 Oct;18(1):49–65.
52. Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2002;24 Suppl D:5–12.

53. Hillebrand A, Barnes GR, Bosboom JL, Berendse HW, Stam CJ. Frequency-dependent functional connectivity within resting-state networks: an atlas-based MEG beamformer solution. *NeuroImage*. 2012 Feb 15;59(4):3909–21.
54. Herculano-Houzel S. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Front Hum Neurosci*. 2009;3:31.
55. Lennie P. The cost of cortical computation. *Curr Biol CB*. 2003 Mar 18;13(6):493–7.
56. Barabási A-L, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nat Rev Genet*. 2004 Feb;5(2):101–13.
57. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Mar;10(3):186–98.
58. Caviness JN. Pathophysiology of Parkinson's disease behavior--a view from the network. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jan;20 Suppl 1:S39-43.
59. Schnitzler A, Gross J. Functional connectivity analysis in magnetoencephalography. *Int Rev Neurobiol*. 2005;68:173–95.
60. Rappelsberger P, Petsche H. Probability mapping: power and coherence analyses of cognitive processes. *Brain Topogr*. 1988;1(1):46–54.
61. van Diessen E, Numan T, van Dellen E, van der Kooi AW, Boersma M, Hofman D, et al. Opportunities and methodological challenges in EEG and MEG resting state functional brain network research. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2015 Aug;126(8):1468–81.
62. Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J, Varela FJ. Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum Brain Mapp*. 1999;8(4):194–208.
63. Sporns O. *Networks of the Brain*. MIT Press; 2010. 433 p.
64. Hassan M, Benquet P, Biraben A, Berrou C, Dufor O, Wendling F. Dynamic reorganization of functional brain networks during picture naming. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2015 Dec;73:276–88.
65. Zalesky A, Fornito A, Bullmore ET. Network-based statistic: identifying differences in brain networks. *NeuroImage*. 2010 Dec;53(4):1197–207.
66. Uhlhaas PJ, Singer W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*. 2006 Oct 5;52(1):155–68.
67. Achard S, Bullmore E. Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol*. 2007 Feb 2;3(2):e17.
68. Brier MR, Thomas JB, Fagan AM, Hassenstab J, Holtzman DM, Benzinger TL, et al. Functional connectivity and graph theory in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2014 Apr;35(4):757–68.
69. Dennis EL, Thompson PM. Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev*. 2014 Mar;24(1):49–62.
70. Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Cerboneschi D, Dal Forno G, Del Percio C, et al. Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *NeuroImage*. 2004 May;22(1):57–67.
71. Dierks T, Ihl R, Frölich L, Maurer K. Dementia of the Alzheimer type: effects on the spontaneous EEG described by dipole sources. *Psychiatry Res*. 1993 Oct;50(3):151–62.

72. Huang C, Wahlund L, Dierks T, Julin P, Winblad B, Jelic V. Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2000 Nov;111(11):1961–7.
73. Rossini PM, Del Percio C, Pasqualetti P, Cassetta E, Binetti G, Dal Forno G, et al. Conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease is predicted by sources and coherence of brain electroencephalography rhythms. *Neuroscience*. 2006 Dec;143(3):793–803.
74. Babiloni C, Frisoni GB, Vecchio F, Lizio R, Pievani M, Cristina G, et al. Stability of clinical condition in mild cognitive impairment is related to cortical sources of alpha rhythms: an electroencephalographic study. *Hum Brain Mapp*. 2011 Nov;32(11):1916–31.
75. Vecchio F, Babiloni C, Lizio R, Fallani FDV, Blinowska K, Verrienti G, et al. Resting state cortical EEG rhythms in Alzheimer's disease: toward EEG markers for clinical applications: a review. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2013;62:223–36.
76. Neufeld MY, Inzelberg R, Korczyn AD. EEG in demented and non-demented parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand*. 1988 Jul;78(1):1–5.
77. Tanaka H, Koenig T, Pascual-Marqui RD, Hirata K, Kochi K, Lehmann D. Event-related potential and EEG measures in Parkinson's disease without and with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000 Feb;11(1):39–45.
78. Soikkeli R, Partanen J, Soininen H, Pääkkönen A, Riekkinen P. Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991 Sep;79(3):159–65.
79. Stoffers D, Bosboom JLW, Deijen JB, Wolters EC, Berendse HW, Stam CJ. Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia. *Brain J Neurol*. 2007 Jul;130(Pt 7):1847–60.
80. Neufeld MY, Blumen S, Aitkin I, Parmet Y, Korczyn AD. EEG frequency analysis in demented and nondemented parkinsonian patients. *Dement Basel Switz*. 1994 Feb;5(1):23–8.
81. Sinanović O, Kapidžić A, Kovacević L, Hudić J, Smajlović D. EEG frequency and cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Med Arh*. 2005;59(5):286–7.
82. Caviness JN, Hentz JG, Evidente VG, Driver-Dunckley E, Samanta J, Mahant P, et al. Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 Aug;13(6):348–54.
83. Klassen BT, Hentz JG, Shill HA, Driver-Dunckley E, Evidente VGH, Sabbagh MN, et al. Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology*. 2011 Jul 12;77(2):118–24.
84. Cozac VV, Gschwandtner U, Hatz F, Hardmeier M, Rüegg S, Fuhr P. Quantitative EEG and Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *Park Dis [Internet]*. 2016 [cited 2016 Sep 11];2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4842380/>
85. Bonanni L, Franciotti R, Nobili F, Kramberger MG, Taylor J-P, Garcia-Ptacek S, et al. EEG Markers of Dementia with Lewy Bodies: A Multicenter Cohort Study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2016 Sep 2;
86. Bonanni L, Thomas A, Tiraboschi P, Perfetti B, Varanese S, Onofri M. EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain J Neurol*. 2008 Mar;131(Pt 3):690–705.
87. Wang K, Jiang T, Liang M, Wang L, Tian L, Zhang X, et al. Discriminative analysis of early Alzheimer's disease based on two intrinsically anti-correlated networks with resting-state fMRI. *Med Image Comput Assist Interv MICCAI Int Conf Med Image Comput Comput-Assist Interv*. 2006;9(Pt 2):340–7.

88. Allen G, Barnard H, McColl R, Hester AL, Fields JA, Weiner MF, et al. Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2007 Oct;64(10):1482–7.
89. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 30;101(13):4637–42.
90. Supekar K, Menon V, Rubin D, Musen M, Greicius MD. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*. 2008 Jun;4(6):e1000100.
91. Agosta F, Pievani M, Geroldi C, Copetti M, Frisoni GB, Filippi M. Resting state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network. *Neurobiol Aging*. 2012 Aug;33(8):1564–78.
92. Zamboni G, Wilcock GK, Douaud G, Drazich E, McCulloch E, Filippini N, et al. Resting functional connectivity reveals residual functional activity in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2013 Sep 1;74(5):375–83.
93. Stam CJ, de Haan W, Daffertshofer A, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen van Walsum AM, et al. Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain J Neurol*. 2009 Jan;132(Pt 1):213–24.
94. Babiloni C, Lizio R, Vecchio F, Frisoni GB, Pievani M, Geroldi C, et al. Reactivity of cortical alpha rhythms to eye opening in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an EEG study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2010;22(4):1047–64.
95. Stam CJ, van Dijk BW. Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets. *Phys Nonlinear Phenom*. 2002 Mar 15;163(3–4):236–51.
96. Stam CJ, van der Made Y, Pijnenburg Y a. L, Scheltens P. EEG synchronization in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 2003 Aug;108(2):90–6.
97. Stam CJ, van Cappellen van Walsum AM, Pijnenburg YAL, Berendse HW, de Munck JC, Scheltens P, et al. Generalized synchronization of MEG recordings in Alzheimer's Disease: evidence for involvement of the gamma band. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 2002 Dec;19(6):562–74.
98. Stam CJ, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen van Walsum AM, Montez T, Verbunt JPA, et al. Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease. *NeuroImage*. 2006 Sep;32(3):1335–44.
99. Vecchio F, Miraglia F, Piludu F, Granata G, Romanello R, Caulo M, et al. "Small World" architecture in brain connectivity and hippocampal volume in Alzheimer's disease: a study via graph theory from EEG data. *Brain Imaging Behav*. 2016 Mar 9;
100. Harrington DL, Rubinov M, Durgerian S, Mourany L, Reece C, Koenig K, et al. Network topology and functional connectivity disturbances precede the onset of Huntington's disease. *Brain J Neurol*. 2015 Aug;138(Pt 8):2332–46.
101. Agosta F, Sala S, Valsasina P, Meani A, Canu E, Magnani G, et al. Brain network connectivity assessed using graph theory in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2013 Jul 9;81(2):134–43.
102. Liao W, Zhang Z, Pan Z, Mantini D, Ding J, Duan X, et al. Altered functional connectivity and small-world in mesial temporal lobe epilepsy. *PloS One*. 2010;5(1):e8525.
103. Ponten SC, Bartolomei F, Stam CJ. Small-world networks and epilepsy: graph theoretical analysis of intracerebrally recorded mesial temporal lobe seizures. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2007 Apr;118(4):918–27.

104. Zhang Z, Liao W, Chen H, Mantini D, Ding J-R, Xu Q, et al. Altered functional-structural coupling of large-scale brain networks in idiopathic generalized epilepsy. *Brain J Neurol*. 2011 Oct;134(Pt 10):2912–28.
105. Guye M, Bettus G, Bartolomei F, Cozzone PJ. Graph theoretical analysis of structural and functional connectivity MRI in normal and pathological brain networks. *Magma N Y N*. 2010 Dec;23(5–6):409–21.
106. Li H, Xue Z, Ellmore TM, Frye RE, Wong STC. Network-based analysis reveals stronger local diffusion-based connectivity and different correlations with oral language skills in brains of children with high functioning autism spectrum disorders. *Hum Brain Mapp*. 2014 Feb;35(2):396–413.
107. Fornito A, Yoon J, Zalesky A, Bullmore ET, Carter CS. General and specific functional connectivity disturbances in first-episode schizophrenia during cognitive control performance. *Biol Psychiatry*. 2011 Jul 1;70(1):64–72.
108. Liu Y, Liang M, Zhou Y, He Y, Hao Y, Song M, et al. Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain J Neurol*. 2008 Apr;131(Pt 4):945–61.
109. van den Heuvel MP, Sporns O, Collin G, Scheewe T, Mandl RCW, Cahn W, et al. Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2013 Aug;70(8):783–92.
110. Baggio H-C, Segura B, Sala-Llonch R, Marti M-J, Valdeoriola F, Compta Y, et al. Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2015 Jan;36(1):199–212.
111. Skidmore F, Korenkevych D, Liu Y, He G, Bullmore E, Pardalos PM. Connectivity brain networks based on wavelet correlation analysis in Parkinson fMRI data. *Neurosci Lett*. 2011 Jul 15;499(1):47–51.
112. Tessitore A, Esposito F, Vitale C, Santangelo G, Amboni M, Russo A, et al. Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2012 Dec 4;79(23):2226–32.
113. Bosboom JLW, Stoffers D, Wolters EC, Stam CJ, Berendse HW. MEG resting state functional connectivity in Parkinson's disease related dementia. *J Neural Transm Vienna Austria 1996*. 2009 Feb;116(2):193–202.
114. Olde Dubbelink KTE, Hillebrand A, Stoffers D, Deijen JB, Twisk JWR, Stam CJ, et al. Disrupted brain network topology in Parkinson's disease: a longitudinal magnetoencephalography study. *Brain J Neurol*. 2014 Jan;137(Pt 1):197–207.
115. Bertrand J-A, McIntosh AR, Postuma RB, Kovacevic N, Latreille V, Panisset M, et al. Brain Connectivity Alterations Are Associated with the Development of Dementia in Parkinson's Disease. *Brain Connect*. 2016 Apr;6(3):216–24.
116. Utianski RL, Caviness JN, van Straaten ECW, Beach TG, Dugger BN, Shill HA, et al. Graph theory network function in Parkinson's disease assessed with electroencephalography. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2016 May;127(5):2228–36.
117. Silberstein P, Pogosyan A, Kühn AA, Hotton G, Tisch S, Kupsch A, et al. Cortico-cortical coupling in Parkinson's disease and its modulation by therapy. *Brain J Neurol*. 2005 Jun;128(Pt 6):1277–91.
118. Dujardin K, Moonen AJH, Behal H, Defebvre L, Duhamel A, Duits AA, et al. Cognitive disorders in Parkinson's disease: Confirmation of a spectrum of severity. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Nov;21(11):1299–305.
119. Fornito A, Bullmore ET. Connectomics: a new paradigm for understanding brain disease. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2015 May;25(5):733–48.

120. Fornito A, Zalesky A, Breakspear M. The connectomics of brain disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Mar;16(3):159–72.
121. He Y, Chen Z, Evans A. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2008 Apr 30;28(18):4756–66.
122. Lo C-Y, Wang P-N, Chou K-H, Wang J, He Y, Lin C-P. Diffusion tensor tractography reveals abnormal topological organization in structural cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2010 Dec 15;30(50):16876–85.
123. Mallio CA, Schmidt R, de Reus MA, Vernieri F, Quintiliani L, Curcio G, et al. Epicentral disruption of structural connectivity in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*. 2015 Oct;21(10):837–45.
124. Stam CJ, Jones BF, Nolte G, Breakspear M, Scheltens P. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 2007 Jan;17(1):92–9.
125. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006 Jun;5(6):525–35.
126. Halliday GM, McCann H. The progression of pathology in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Jan;1184:188–95.
127. Reid WGJ, Hely MA, Morris JGL, Loy C, Halliday GM. Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Sep;82(9):1033–7.
128. Tröster AI. A précis of recent advances in the neuropsychology of mild cognitive impairment(s) in Parkinson's disease and a proposal of preliminary research criteria. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2011 May;17(3):393–406.
129. Baggio H-C, Sala-Llonch R, Segura B, Marti M-J, Valldeoriola F, Compta Y, et al. Functional brain networks and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2014 Sep;35(9):4620–34.
130. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2412–4.
131. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2007 Sep 15;22(12):1689–1707; quiz 1837.
132. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2010 Nov 15;25(15):2649–53.
133. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2008 Nov 15;23(15):2129–70.
134. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*. 2001 Nov;57(10 Suppl 3):S11-26.
135. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23:56–62.
136. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 May;77(5):579–84.

137. Leentjens AFG, Dujardin K, Pontone GM, Starkstein SE, Weintraub D, Martinez-Martin P. The Parkinson Anxiety Scale (PAS): development and validation of a new anxiety scale. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2014 Jul;29(8):1035–43.
138. Wechsler, D. WAIS-R:[Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised]. 1981;
139. Reitan RM, Wolfson D. Category test and trail making test as measures of frontal lobe functions. *Clin Neuropsychol.* 1995 Feb 1;9(1):50–6.
140. Brandt, J., Benedict, R.,. Hopkins Verbal Learning Test-Revised. In Professional manual. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources. Inc; 2001.
141. Graves RE, Bezeau SC, Fogarty J, Blair R. Boston naming test short forms: a comparison of previous forms with new item response theory based forms. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004 Oct;26(7):891–902.
142. Oostenveld R, Praamstra P. The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2001 Apr;112(4):713–9.
143. Gratton G, Coles MG, Donchin E. A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1983 Apr;55(4):468–84.
144. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage.* 2006 Jul 1;31(3):968–80.
145. Fischl B. FreeSurfer. *NeuroImage.* 2012 Aug 15;62(2):774–81.
146. Tadel F, Baillet S, Mosher JC, Pantazis D, Leahy RM. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Comput Intell Neurosci.* 2011;2011:879716.
147. Gramfort A, Papadopoulos T, Olivi E, Clerc M. OpenMEEG: opensource software for quasistatic bioelectromagnetics. *Biomed Eng Online.* 2010 Sep 6;9:45.
148. Hassan M, Merlet I, Mheich A, Kabbara A, Biraben A, Nica A, et al. Identification of Interictal Epileptic Networks from Dense-EEG. *Brain Topogr.* 2016 Aug 22;
149. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage.* 2010 Sep;52(3):1059–69.
150. Hassan M, Shamas M, Khalil M, El Falou W, Wendling F. EEGNET: An Open Source Tool for Analyzing and Visualizing M/EEG Connectome. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138297.
151. Fonseca LC, Tedrus GM a. S, Letro GH, Bossoni AS. Dementia, mild cognitive impairment and quantitative EEG in patients with Parkinson's disease. *Clin EEG Neurosci.* 2009 Jul;40(3):168–72.
152. Roh JH, Park MH, Ko D, Park K-W, Lee D-H, Han C, et al. Region and frequency specific changes of spectral power in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2011 Nov;122(11):2169–76.
153. Bennys K, Rondouin G, Vergnes C, Touchon J. Diagnostic value of quantitative EEG in Alzheimer's disease. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* 2001 Jun;31(3):153–60.
154. Czigler B, Csikós D, Hidasi Z, Anna Gaál Z, Csibri E, Kiss E, et al. Quantitative EEG in early Alzheimer's disease patients - power spectrum and complexity features. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* 2008 Apr;68(1):75–80.
155. Penttilä M, Partanen JV, Soininen H, Riekkinen PJ. Quantitative analysis of occipital EEG in different stages of Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985 Jan;60(1):1–6.

156. Bousleiman H, Zimmermann R, Ahmed S, Hardmeier M, Hatz F, Schindler C, et al. Power spectra for screening parkinsonian patients for mild cognitive impairment. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014 Nov;1(11):884–90.
157. Babiloni C, De Pandis MF, Vecchio F, Buffo P, Sorpresi F, Frisoni GB, et al. Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms in Parkinson's disease related dementia and Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2011 Dec;122(12):2355–64.
158. Fonseca LC, Tedrus GMAS, Carvas PN, Machado ECFA. Comparison of quantitative EEG between patients with Alzheimer's disease and those with Parkinson's disease dementia. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2013 Oct;124(10):1970–4.
159. Benz N, Hatz F, Bousleiman H, Ehrensperger MM, Gschwandtner U, Hardmeier M, et al. Slowing of EEG background activity in Parkinson's and Alzheimer's disease with early cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:314.
160. Olde Dubbelink KTE, Stoffers D, Deijen JB, Twisk JWR, Stam CJ, Berendse HW. Cognitive decline in Parkinson's disease is associated with slowing of resting-state brain activity: a longitudinal study. *Neurobiol Aging.* 2013 Feb;34(2):408–18.
161. Pievani M, de Haan W, Wu T, Seeley WW, Frisoni GB. Functional network disruption in the degenerative dementias. *Lancet Neurol.* 2011 Sep;10(9):829–43.
162. van Dellen E, de Waal H, van der Flier WM, Lemstra AW, Slooter AJC, Smits LL, et al. Loss of EEG Network Efficiency Is Related to Cognitive Impairment in Dementia With Lewy Bodies. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2015 Nov;30(13):1785–93.
163. Andersson M, Hansson O, Minthon L, Rosén I, Londos E. Electroencephalogram variability in dementia with lewy bodies, Alzheimer's disease and controls. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(3):284–90.
164. Franciotti R, Iacono D, Della Penna S, Pizzella V, Torquati K, Onofri M, et al. Cortical rhythms reactivity in AD, LBD and normal subjects: a quantitative MEG study. *Neurobiol Aging.* 2006 Aug;27(8):1100–9.
165. Steriade M, Gloor P, Llinás RR, Lopes de Silva FH, Mesulam MM. Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990 Dec;76(6):481–508.
166. Zhang Y, Schuff N, Du A-T, Rosen HJ, Kramer JH, Gorno-Tempini ML, et al. White matter damage in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease measured by diffusion MRI. *Brain J Neurol.* 2009 Sep;132(Pt 9):2579–92.
167. de Haan W, Pijnenburg YAL, Strijers RLM, van der Made Y, van der Flier WM, Scheltens P, et al. Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease using EEG and graph theory. *BMC Neurosci.* 2009 Aug 21;10:101.
168. Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Mar;78(3):254–9.
169. Song SK, Lee JE, Park H-J, Sohn YH, Lee JD, Lee PH. The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2011 Feb 1;26(2):289–96.
170. Braak H, Del Tredici K. Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2009;201:1–119.

171. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Apr;24(2):197–211.
172. Stoffers D, Bosboom JLW, Deijen JB, Wolters EC, Stam CJ, Berendse HW. Increased cortico-cortical functional connectivity in early-stage Parkinson's disease: an MEG study. *NeuroImage*. 2008 Jun;41(2):212–22.
173. Berendse HW, Stam CJ. Stage-dependent patterns of disturbed neural synchrony in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13 Suppl 3:S440-445.
174. Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J, Bullmore E. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2006 Jan 4;26(1):63–72.
175. Lynall M-E, Bassett DS, Kerwin R, McKenna PJ, Kitzbichler M, Muller U, et al. Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2010 Jul 14;30(28):9477–87.
176. Zalesky A, Fornito A, Harding IH, Cocchi L, Yücel M, Pantelis C, et al. Whole-brain anatomical networks: does the choice of nodes matter? *NeuroImage*. 2010 Apr 15;50(3):970–83.
177. Schoffelen J-M, Gross J. Source connectivity analysis with MEG and EEG. *Hum Brain Mapp*. 2009 Jun;30(6):1857–65.
178. Brookes MJ, Woolrich MW, Barnes GR. Measuring functional connectivity in MEG: a multivariate approach insensitive to linear source leakage. *NeuroImage*. 2012 Nov 1;63(2):910–20.
179. Colclough GL, Brookes MJ, Smith SM, Woolrich MW. A symmetric multivariate leakage correction for MEG connectomes. *NeuroImage*. 2015 Aug 15;117:439–48.
180. Hipp JF, Hawellek DJ, Corbetta M, Siegel M, Engel AK. Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity. *Nat Neurosci*. 2012 Jun;15(6):884–90.
181. de Pasquale F, Della Penna S, Snyder AZ, Marzetti L, Pizzella V, Romani GL, et al. A cortical core for dynamic integration of functional networks in the resting human brain. *Neuron*. 2012 May 24;74(4):753–64.
182. Finger H, Bönstrup M, Cheng B, Messé A, Hilgetag C, Thomalla G, et al. Modeling of Large-Scale Functional Brain Networks Based on Structural Connectivity from DTI: Comparison with EEG Derived Phase Coupling Networks and Evaluation of Alternative Methods along the Modeling Path. *PLoS Comput Biol*. 2016 Aug;12(8):e1005025.
183. Colclough GL, Woolrich MW, Tewarie PK, Brookes MJ, Quinn AJ, Smith SM. How reliable are MEG resting-state connectivity metrics? *NeuroImage*. 2016 Sep;138:284–93.
184. Olde Dubbelink KTE, Hillebrand A, Twisk JWR, Deijen JB, Stoffers D, Schmand BA, et al. Predicting dementia in Parkinson disease by combining neurophysiologic and cognitive markers. *Neurology*. 2014 Jan 21;82(3):263–70.
185. Ponsen MM, Stam CJ, Bosboom JLW, Berendse HW, Hillebrand A. A three dimensional anatomical view of oscillatory resting-state activity and functional connectivity in Parkinson's disease related dementia: An MEG study using atlas-based beamforming. *NeuroImage Clin*. 2012;2:95–102.
186. Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Destée A, Defebvre L. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2009 Dec 15;24(16):2391–7.
187. Johnson DK, Langford Z, Garnier-Villarreal M, Morris JC, Galvin JE. Onset of Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016 Jun;30(2):127–33.

188. Appel-Cresswell S, de la Fuente-Fernandez R, Galley S, McKeown MJ. Imaging of compensatory mechanisms in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2010 Aug;23(4):407–12.
  189. de Haan W, Mott K, van Straaten ECW, Scheltens P, Stam CJ. Activity dependent degeneration explains hub vulnerability in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(8):e1002582.
  190. Freyer F, Aquino K, Robinson PA, Ritter P, Breakspear M. Bistability and non-Gaussian fluctuations in spontaneous cortical activity. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2009 Jul 1;29(26):8512–24.
  191. Friston KJ, Kahan J, Biswal B, Razi A. A DCM for resting state fMRI. *NeuroImage*. 2014 Jul 1;94:396–407.
  192. Hedden T, Van Dijk KRA, Becker JA, Mehta A, Sperling RA, Johnson KA, et al. Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2009 Oct 7;29(40):12686–94.
  193. Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ, Morris JC, Head D, Wang S, et al. Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychiatry*. 2010 Mar 15;67(6):584–7.
  194. Caviness JN, Utianski RL, Hentz JG, Beach TG, Dugger BN, Shill HA, et al. Differential spectral quantitative electroencephalography patterns between control and Parkinson's disease cohorts. *Eur J Neurol*. 2016 Feb;23(2):387–92.
-

# ANNEXES

## Methods

---

### Network analysis

The complex networks can be characterized using set of network analysis methods (Bullmore and Sporns, 2009). These methods are principally drawn from the mathematical field of graph theory. Various measures can be extracted from a binary or/and weighted network. Here, we compute four commonly studied measures (from weighted undirected networks), illustrated in figure S1 and briefly described below:

#### *Strength (Str)*

The sum of weights of connections (edges) of a node. The strength can be averaged over the whole network to obtain a global measure of connection weights.

#### *Clustering coefficient ( $C_c$ )*

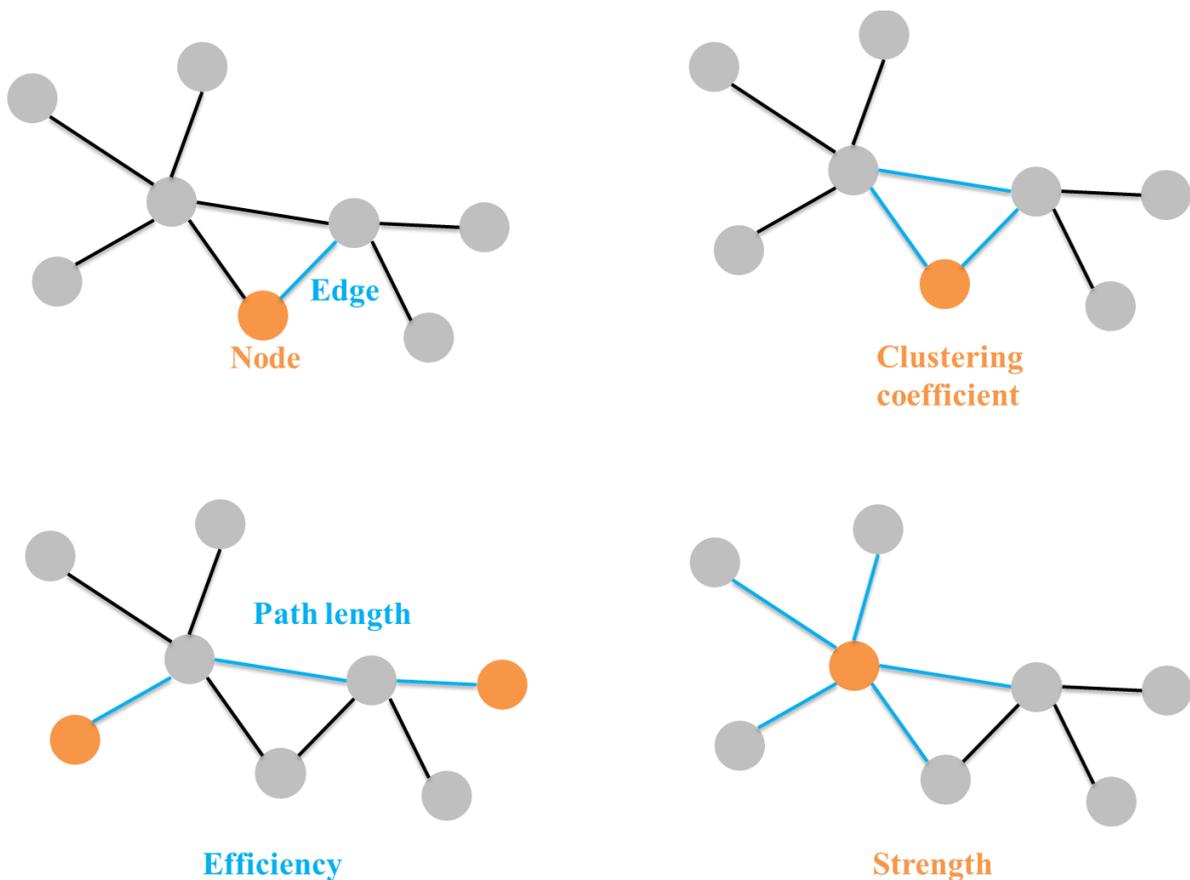
The clustering coefficient reflects the tendency of a network to form topologically local circuits and is often interpreted as a metric of information segregation in networks.

#### *Path length ( $P_L$ )*

The average weighted shortest path length is a measure for global integration of the network. It is defined as the harmonic average of shortest paths between all possible vertexes pairs in the network, where the shortest path between two vertices is defined as the path with the largest total weight.

*Efficiency ( $E_G$ )*

The inverse of the characteristic path length, which is thought of as a measure of information processing capability. The global efficiency is a measure of integrated and parallel information-processing.



**Figure S1** Illustration of a network as a graph containing nodes and edges with four associated metrics: the clustering coefficient, the path length, the efficiency and the strength.

**Table S1 Anatomic regions-of-interest (ROIs) included in the analysis, as derived from the Desikan Killiany atlas.**

ROI	Name	ROI	Name
1	bankssts L	35	parahippocampal L
2	bankssts R	36	parahippocampal R
3	caudalanteriorcingulate L	37	parsopercularis L
4	caudalanteriorcingulate R	38	parsopercularis R
5	caudalmiddlefrontal L	39	parsorbitalis L
6	caudalmiddlefrontal R	40	parsorbitalis R
7	cuneus L	41	parstriangularis L
8	cuneus R	42	parstriangularis R
9	entorhinal L	43	pericalcarine L
10	entorhinal R	44	pericalcarine R
11	frontalpole L	45	postcentral L
12	frontalpole R	46	postcentral R
13	fusiform L	47	posteriorcingulate L
14	fusiform R	48	posteriorcingulate R
15	inferiorparietal L	49	precentral L
16	inferiorparietal R	50	precentral R
17	inferiortemporal L	51	precuneus L
18	inferiortemporal R	52	precuneus R
19	insula L	53	rostralanteriorcingulate L
20	insula R	54	rostralanteriorcingulate R
21	isthmuscingulate L	55	rostralmiddlefrontal L
22	isthmuscingulate R	56	rostralmiddlefrontal R
23	lateraloccipital L	57	superiorfrontal L
24	lateraloccipital R	58	superiorfrontal R
25	lateralorbitofrontal L	59	superiorparietal L
26	lateralorbitofrontal R	60	superiorparietal R
27	lingual L	61	superiortemporal L
28	lingual R	62	superiortemporal R
29	medialorbitofrontal L	63	supramarginal L
30	medialorbitofrontal R	64	supramarginal R
31	middletemporal L	65	temporalpole L
32	middletemporal R	66	temporalpole R
33	paracentral L	67	transversetemporal L
34	paracentral R	68	transversetemporal R

L: Left hemisphere, R: Right hemisphere

## Dense-EEG source connectivity

According to the linear discrete equivalent current dipole model, EEG signals  $\mathbf{X}(t)$  measured from  $Q$  channels ( $Q=128$  in our case) can be expressed as linear combinations of  $P$  time-varying current dipole sources  $\mathbf{S}(t)$ :

$$\mathbf{X} = \mathbf{G} \cdot \mathbf{S} + \mathbf{N}$$

where  $\mathbf{G}$  and  $\mathbf{N}(t)$  are respectively the matrix containing the lead fields of the dipolar sources and the additive noise. In the general case, the inverse problem consists in finding an estimate  $\hat{\mathbf{S}}(t)$  of the dipolar source parameters (position, orientation and magnitude), given the EEG signals  $\mathbf{X}(t)$  and given the gain matrix  $\mathbf{G}$ . This matrix can be computed from a multiple layer head model and from the position of electrodes. For instance, the Boundary Element Method (BEM) is a numerical method classically used in the case of realistic head models. Here we computed the lead field matrix using OpenMEEG (Gramfort et al., 2010).

As this problem is ill-posed ( $P \gg Q$ ), physical and mathematical constraints have to be added to obtain a unique solution among the many solutions that minimize the residual term in the fitting of measured EEG signals. Using segmented MRI data, the source distribution can be constrained to a field of current dipoles homogeneously distributed over the cortex and normal to the cortical surface.

Technically, in the source model, the electrical contribution of each macro-column to scalp electrodes can be represented by a current dipole located at the center of gravity of each triangle of the 3D mesh and oriented normally to the triangle surface. Using this source space, the weighted Minimum Norm Estimate (wMNE) method only estimates the moment of dipole sources. The wMNE compensates for the tendency of classical MNE to favor weak and surface sources. This is done by introducing a weighting matrix  $\mathbf{W}_x$ :

$$\hat{S}_{wMNE} = (G^T W_x G + \lambda I)^{-1} G^T W_x X$$

where matrix  $W_x$  adjusts the properties of the solution by reducing the bias inherent to MNE solutions. Classically,  $W_x$  is a diagonal matrix built from matrix  $G$  with non-zero terms inversely proportional to the norm of the lead field vectors. The value of  $\lambda$  is computed relatively to the signal to noise ratio. The  $\lambda$  value was between 0.1 and 0.3.

After estimating the time courses of the sources, the phase locking value (PLV) method was used to compute the functional connectivity between the regional time series. As described in (Lachaux et al., 2000), the phase locking value between two signals  $x$  and  $y$  is defined as:

$$PLV(f, t) = \left| \frac{1}{\delta} \int_{t-\delta/2}^{t+\delta/2} \exp(j(\varphi_i(t) - \varphi_j(t))) d\tau \right|$$

where  $\varphi_i(t)$  and  $\varphi_j(t)$  are the unwrapped phases of the brain regional time series  $i$  and  $j$  at time  $t$ .

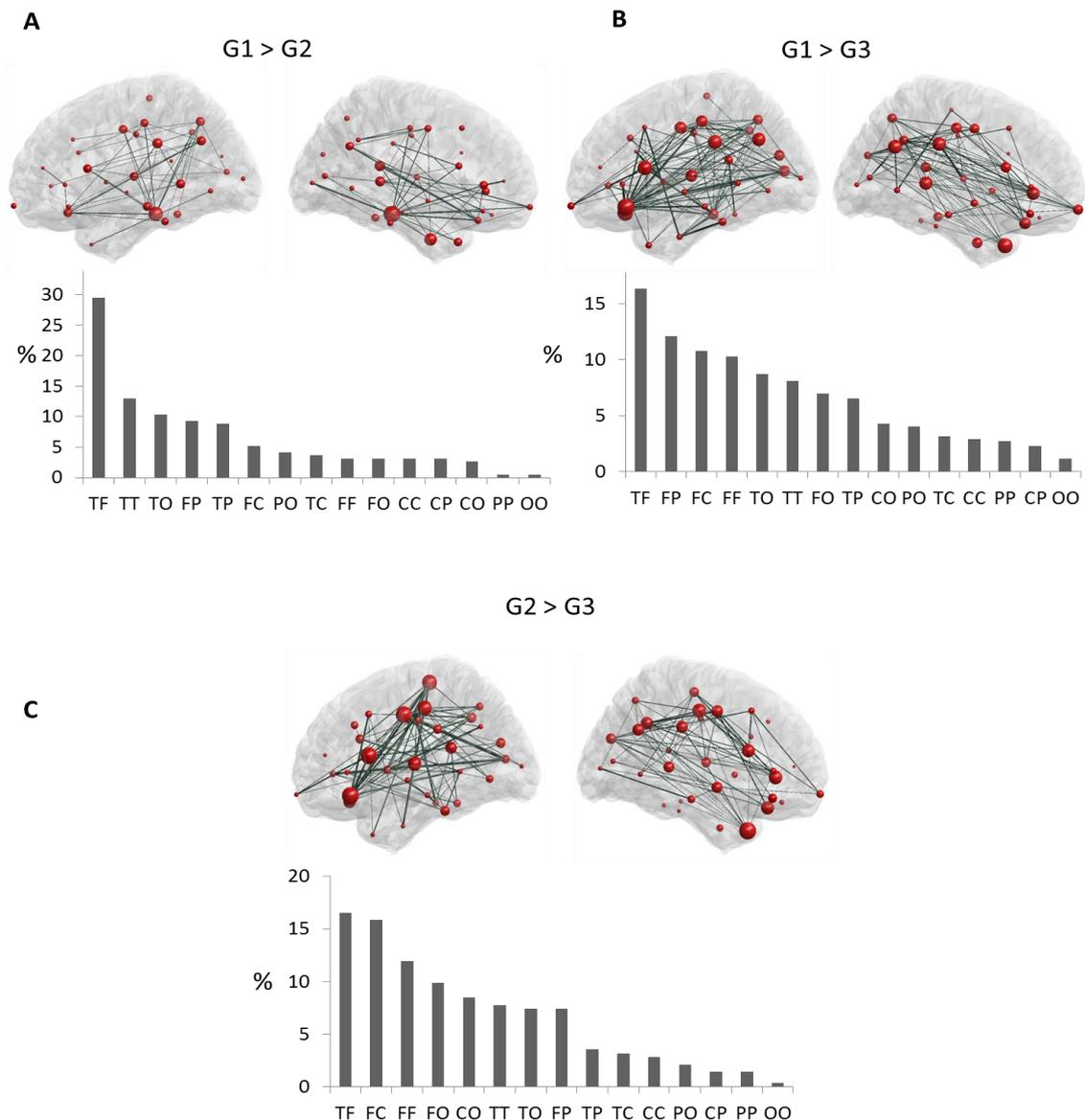
The values of PLV range from 0 to 1 with 1 indicating the strongest phase locking. The Hilbert transform was used to extract the instantaneous phase of each signal.  $\delta$  denotes the size of the window in which PLV is calculated. To choose  $\delta$  we used the following equation:

$$n_{cycles} = f \cdot \delta$$

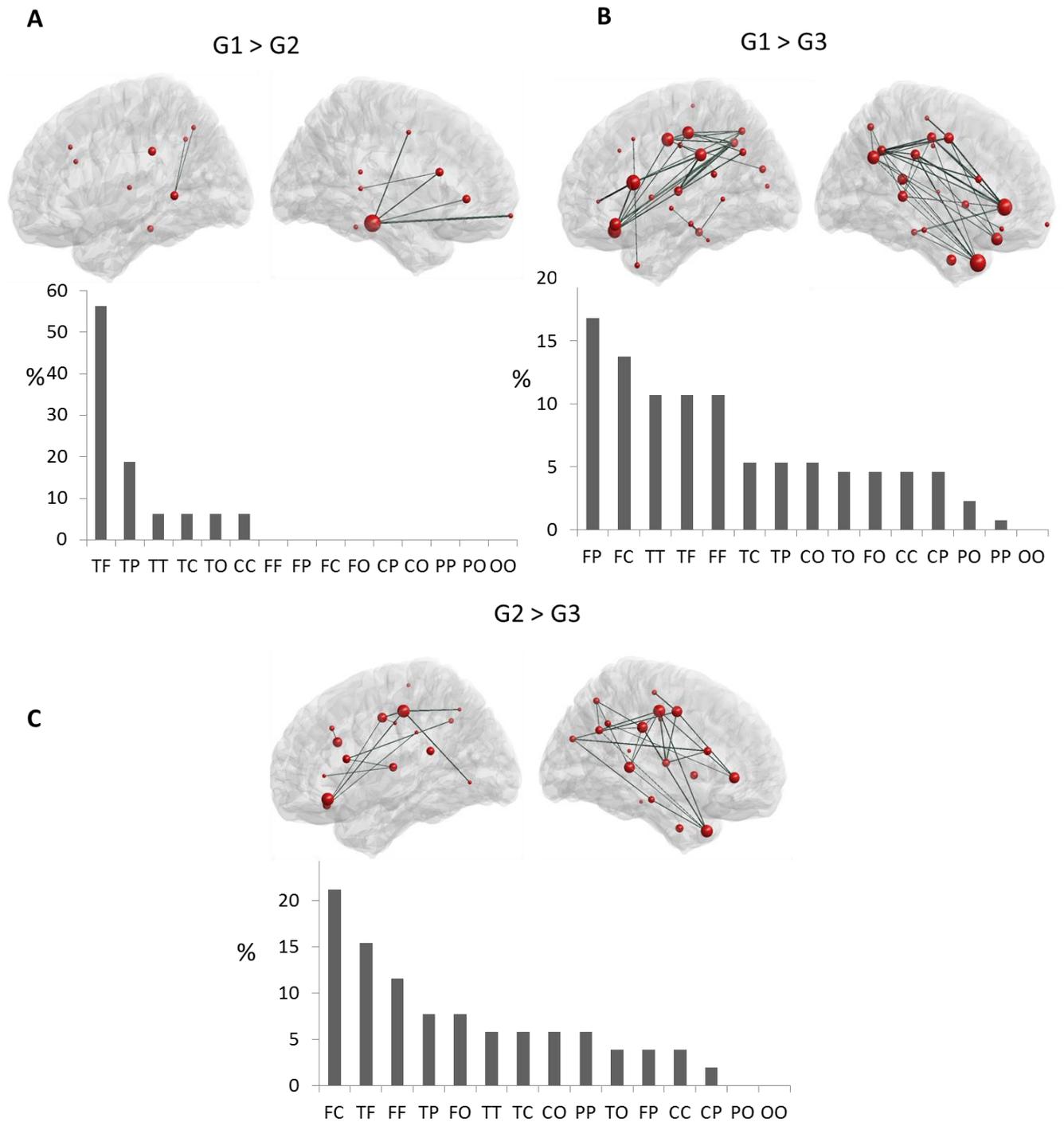
Where  $f$  represents the chosen frequency  $n_{cycles}$  represents the temporal resolution of the analysis where the synchrony remains stable. We set  $n_{cycles}=6$  as recommended in (Lachaux et al., 2000).  $f$  was set relating to the frequency bands at which synchrony analyze was analyzed, for instance in the alpha 1 band (8-10 Hz),  $f=9$  and consequently

$\delta = 1.5$ . See (de Pasquale et al., 2010; Hassan et al., 2014; Hassan et al., 2015; Hipp et al., 2011) for various applications of the M/EEG source connectivity.

## Results



**Figure S2** : Subnetworks of functional connections showing a significant difference between the three groups at alpha 2 with  $T=0.01$ . At each part, the top row presents graph-based representations of these subnetworks, with each region represented as a red sphere plotted according to the stereotactic coordinates of its centroid, and each suprathreshold edge represented as a dark green line. The size of the node represents the number of significantly different connections from the node itself. For all edges, connectivity was higher in group 1 > group 2 (A), group 1 > group 3 (B) and group 2 > group 3 (C). Bottom row presents the proportion (%) of each type of connection in each subnetwork, as categorized according to the lobes each edge interconnects. F: Frontal, T: Temporal, P: Parietal, C: Central, and O: Occipital.



**Figure S3** : Subnetworks of functional connections showing a significant difference between the three groups at alpha 2 with  $T=0.001$ . At each part, the top row presents graph-based representations of these subnetworks, with each region represented as a red sphere plotted according to the stereotactic coordinates of its centroid, and each suprathreshold edge represented as a dark green line. The size of the node represents the number of significantly different connections from the node itself. For all edges, connectivity was higher in group 1 > group 2 (A), group 1 > group 3 (B) and group 2 > group 3 (C). Bottom row presents the proportion (%) of each type of connection in each subnetwork, as categorized according to the lobes each edge interconnects. F: Frontal, T: Temporal, P: Parietal, C: Central, and O: Occipital.

## References

- Bullmore, E., Sporns, O., 2009. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*. 10, 186-198.
- de Pasquale, F., et al., 2010. Temporal dynamics of spontaneous MEG activity in brain networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 107, 6040-6045.
- Gramfort, A., et al., 2010. OpenMEEG: opensource software for quasistatic bioelectromagnetics. *Biomed. Eng. Online*. 9, 45.
- Hassan, M., et al., 2014. EEG Source Connectivity Analysis: From Dense Array Recordings to Brain Networks. *PLoS one*. 9, e105041.
- Hassan, M., et al., 2015. Dynamic reorganization of functional brain networks during picture naming. *Cortex*. 73, 276-288.
- Hipp, J.F., Engel, A.K., Siegel, M., 2011. Oscillatory synchronization in large-scale cortical networks predicts perception. *Neuron*. 69, 387-396.
- Lachaux, J.-P., et al., 2000. Studying single-trials of phase synchronous activity in the brain. *International Journal of Bifurcation and Chaos*. 10, 2429-2439.

**AUTEUR : Nom : CHATON**

**Prénom : LAURENCE**

**Date de Soutenance : 21 NOVEMBRE 2016**

**Titre de la Thèse : Connectivité fonctionnelle en électroencéphalogramme haute résolution dans différents phénotypes cognitifs de maladie de Parkinson**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Neurologie**

**DES + spécialité : Neurologie**

**Mots-clés : Cognition. Connectivité fonctionnelle. EEG. Maladie de Parkinson.**

**Résumé :**

**Contexte :** De nombreuses études ont montré l'intérêt de l'EEG dans l'exploration du déclin cognitif, notamment dans la maladie de Parkinson. Les troubles cognitifs s'associent à une perturbation de la connectivité fonctionnelle cérébrale. Jusqu'à ce jour, les modifications entraînées par le déclin cognitif dans la maladie de Parkinson n'ont jamais été explorées en électroencéphalogramme haute résolution dans le but d'établir une relation entre le degré d'atteinte cognitive d'une part et les altérations de connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux d'autre part.

**Méthodes :** Cette étude avait pour but d'identifier les réseaux cérébraux associés à différents phénotypes cognitifs dans la maladie de Parkinson en utilisant les données d'EEG haute résolution enregistrées au repos les yeux fermés. Trois groupes de patients parkinsoniens (N=124) avec différents profils cognitifs provenant d'une *approche guidée par les données* (analyse de cluster) ont été étudiés : G1) patients cognitivement intacts (63), G2) patients avec un déclin cognitif léger à modéré (46), G3) patients avec un déclin cognitif sévère (15). Les réseaux fonctionnels cérébraux étaient identifiés par une méthode en EEG HR de connectivité de source. Les valeurs de connectivité fonctionnelle ont été calculées par paires entre 68 régions dans différentes bandes de fréquence. Les comparaisons statistiques étaient réalisées à deux niveaux, à la fois au niveau global (topologie du réseau) et au niveau local (connexions inter-régionales).

**Résultats :** Les résultats révélèrent des perturbations de plus en plus marquées de connectivité fonctionnelle inter-régionale entre les trois groupes de patients, typiquement dans la bande alpha. Les différences entre G1 et G2 ( $p < 0.001$ , corrigé par test de permutation) étaient principalement des altérations des connexions frontotemporales. Une corrélation significative ( $\rho = 0.49$ ,  $p < 0.001$ ) était obtenue entre un index calculé à partir du réseau altéré et un score cognitif combinant la performance cognitive des patients à trois tests neuropsychologiques. Il n'était pas retrouvé de différences significatives à l'échelle globale sur les propriétés topologiques du réseau.

**Conclusion :** Ces résultats confirment l'hypothèse d'une corrélation entre le degré d'altération de connectivité fonctionnelle et la sévérité des troubles cognitifs dans la MP. La baisse de la connectivité frontotemporale pourrait être un marqueur prometteur d'altération cognitive dans la maladie de Parkinson.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr DERAMBURE Philippe**

**Asseseurs : Pr DEFEBVRE Luc, Pr DUJARDIN Kathy, Dr DELVAL Arnaud, Dr HASSAN Mahmoud**