

Université de Montréal

Le ralentissement de l'activité électrique cérébrale dans le trouble
comportemental en sommeil paradoxal

par

Livia Fantini

Département de Psychiatrie

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Maître es Sciences (M.Sc.)

en Sciences Biomédicales

Décembre 2002



Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Le ralentissement de l'activité électrique cérébrale dans le trouble
comportemental en sommeil paradoxal

présenté par

Livia Fantini

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Marie Dumont, PhD
Président-rapporteur

Dr. Jacques Montplaisir, MD, PhD
Directeur de recherche

Dr. Tore Nielsen
Membre du jury

SOMMAIRE

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP) idiopathique est une parasomnie qui survient au cours du vieillissement et qui précède fréquemment l'apparition d'une maladie neurodégénérative. Bien que le TCSP soit considéré uniquement comme un trouble du contrôle moteur au cours du SP, certains éléments de sa pathophysiologie suggèrent la présence d'un trouble de l'activation corticale associé. L'objectif de ce mémoire a été d'effectuer l'analyse quantifiée de l'EEG à l'éveil et en SP chez les patients atteints de TCSP idiopathique et de préciser la distribution topographique des anomalies éventuellement observées.

Ce mémoire a montré la présence d'un ralentissement de l'activité électrique cérébrale chez les patients atteints de TCSP idiopathique. À l'éveil, ce ralentissement était caractérisé par la présence d'une puissance spectrale plus élevée dans la bande thêta (4-8 Hz) dans les régions frontales, temporales et occipitales et par une puissance plus basse de l'activité bêta2 (22-32 Hz) dans les régions occipitales, en comparaison avec les sujets contrôles. Une réduction de la fréquence occipitale dominante à l'éveil a été également observée dans le TCSP. En SP, une puissance spectrale plus basse dans la bande bêta1 (13-22 Hz) a été observée dans les régions occipitales chez ces patients.

Le ralentissement de l'EEG dans le TCSP idiopathique pourrait représenter un signe précoce d'un processus dégénératif du système nerveux central sous-jacent. La distribution topographique du ralentissement à l'EEG ressemble au patron d'atteinte métabolique observé dans la démence à corps de Lewy, condition qui est souvent

associée au TCSP. Cela suggère l'existence d'un mécanisme pathophysiologique commun.

Mots clés : Sommeil, Parasomnie, TCSP, EEG quantifié, Activation corticale, Maladies neurodégénératives, Maladie à corps de Léwy.

SUMMARY

REM sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia usually affecting elderly people and frequently heralding the onset of a neurodegenerative disorder. Although it is merely considered as a dysfunction of motor control during REM sleep, some features of his pathophysiology suggest the presence of an associated impairment of cortical activation. The objective of this thesis was to perform a quantitative analysis of the EEG during wakefulness and REM sleep in idiopathic RBD patients and to describe the topographical characteristics of cortical activity in such patients.

A slowing of the cortical activity during both wakefulness and REM sleep was observed in idiopathic RBD. During wakefulness, RBD patients showed a considerably higher theta power (4-8 Hz) in frontal, temporal and occipital regions, with a lower beta2 power (22-32 Hz) in the occipital region. The dominant occipital frequency was also significantly lower in RBD. During REM sleep, power in the beta1 frequency (13-22 Hz) in the occipital region was also lower in the RBD group.

We propose that the EEG slowing observed in idiopathic RBD patients may represent a very early sign of a central nervous system degenerative process underlying this condition. The topographical distribution of EEG slowing in idiopathic RBD is reminiscent of the pattern of metabolic impairment observed in dementia with Lewy bodies, a condition known to be frequently associated to RBD. This may suggest the existence of a common pathophysiological mechanism.

Key words: Sleep, Parasomnia, RBD, Cortical activation, Quantitative EEG, Neurodegenerative diseases, Lewy body disease.

TABLE DE MATIÈRE

Sommaire	iii
Summary	v
Table de matière.....	vii
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures	x
Liste des abréviations.....	xi
Remerciements.....	xiv
Dédicace.....	xviii

1	INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
1.1	Éveil	1
1.2	Sommeil	2
1.2.1	Sommeil lent	2
1.2.2	Sommeil paradoxal	3
1.3	États dissociés	5
2	RECENSION DE LA LITTÉRATURE	6
2.1	Définition clinique et symptomatologie du TCSP	6
2.2	Historique du TCSP	7
2.3	Diagnostic du TCSP	8

2.4	Épidémiologie du TCSP	8
2.5	Étiologie du TCSP	10
2.5.1	Forme idiopathique et secondaire	10
2.5.2	Association avec des maladies neurodégénératives	12
2.5.2.1	TCSP et maladie de Parkinson.....	13
2.5.2.2	TCSP et atrophie multisystème.....	14
2.5.2.3	TCSP et démence à corps de Lewy	15
2.5.2.4	TCSP et maladie à corps de Lewy occulte	17
2.5.2.5	TCSP et autres maladies neurodégénératives	17
2.6	Évolution du TCSP idiopathique	18
2.7	Autres caractéristiques du TCSP idiopathique.	19
2.8	Traitement du TCSP	20
2.9	Pathophysiologie du TCSP	21
2.9.1	Structures impliquées dans la genèse et le maintien de l'atonie en SP	21
2.9.2	Modèles animaux de TCSP.....	23
2.9.3	Évidences chez l'humain.....	25
2.9.3.1	L'apport de l'imagerie cérébrale.....	25
2.9.3.2	Les données neuropathologiques	26
2.9.4	Systèmes neurochimiques impliqués dans la pathophysiologie du TCSP ...	27
2.10	Systèmes activateurs du tronc cérébral	29
2.11	Analyse quantifiée de l'EEG.....	32
3	OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES.....	33
4	MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS	35

4.1	Article: "Slowing Of The EEG In Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder" .37
5	DISCUSSION66
5.1	Ralentissement de l'EEG : effet d'une privation de sommeil ?.....66
5.2	Ralentissement de l'EEG : dysfonction d'un système activateur?69
5.3	Ralentissement de l'EEG : signe précoce d'un processus dégénératif déméntiel ?72
5.4	Ralentissement de l'EEG : différences sexuelles?.....75
5.5	Signification pronostique du ralentissement de l'EEG dans le TCSP idiopathique.....77
6	CONCLUSION.....79
7	RÉFÉRENCES81
8	ANNEXES103
8.1	ACCORD DES COAUTEURS104
8.2	DESCRIPTION DE L'APPORT DE CHACUN DES COAUTEURS106

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	Polysomnographic characteristics of patients with RBD and control subjects.....	61
------------------	--	----

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Log-transformed absolute EEG power in five frequency bands, for five cortical regions, during wakefulness in control subjects and RBD patients.....	63
Figure 2	Log-transformed TH/BE2 ratio power for five cortical regions during wakefulness in male and female control subjects and RBD patients.....	64
Figure 3	Log-transformed power spectrum in the occipital region for control subjects and RBD patients.....	65

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Français

AMS:	Atrophie multi-système
ANOVA:	Analyse de variance
AOPC:	Atrophie olivo-ponto-cerebelleuse
DA:	Dopamine
DCB:	Dégénérescence cortico-basale
DCL:	Démence à corps de Lewy
EEG:	Électroencéphalogramme
EMG:	Électromyographie
FRA:	Formation réticulaire activatrice
LC:	Locus coeruleus
MA:	Maladie d'Alzheimer
MND:	Maladie neurodégénérative
MP:	Maladie de Parkinson
MPJS:	Mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil
NGC:	Noyau gigantocellulaire
NMC:	Noyau magnocellulaire
NPM:	Noyau paramédian
NTLD:	Noyau tegmentaire latérodorsal
NTPP:	Noyau tegmentaire pédonculopontin
PGS:	Polysomnographie
PSP:	Paralysie supranucléaire progressive

RIP:	Région inhibitrice pontique
SIME:	Syndrome des impatiences musculaires à l'éveil
SL:	Sommeil lent
SLP:	Sommeil lent profond
SN:	Substance noire
SNC:	Système nerveux central
SP:	Sommeil paradoxal
TCSP:	Trouble comportementale en sommeil paradoxal

Anglais:

AD:	Alzheimer disease
ANOVA:	Analysis of variance
ASDA:	American sleep disorder association
DA:	Dopamine
DLB:	Dementia with Lewy bodies
DOF:	Dominant occipital frequency
EEG:	Electroencephalogram
EMG:	Electromyography
LC:	Locus coeruleus
LDTN:	Laterodorsal tegmental nucleus
MSA:	Multiple system atrophy
NREM:	Non-REM
PET	Positron emission topography

PLMS:	Periodic leg movements during sleep
PPN:	Pedunculo pontine nucleus
PSG:	Polysomnography
PSP:	Progressive supranuclear palsy
RBD:	REM sleep behavior disorder
REM:	Rapid eye movements
RLS:	Restless legs syndrome
RSWA:	REM sleep without atonia
SPECT:	Single photon emission computed tomography
SWS:	Slow-wave sleep

REMERCIEMENTS

Il y a de ces personnes dont la rencontre est décisive et va marquer de façon significative tout le reste de la vie. Jacques Montplaisir, mon directeur de recherche et maître, a été sans aucun doute l'une de ces personnes. Je tiens spécialement à le remercier tout d'abord pour avoir répondu positivement, il y a quelque temps, à un *e-mail* provenant de l'autre côté de l'océan. Je ne pourrai jamais lui exprimer toute ma gratitude pour m'avoir permis de réaliser mon rêve, celui d'étudier le fascinant univers du sommeil, pour m'avoir ouvert cette porte et toutes les autres qui s'ensuivent, et pour m'avoir transmis ses connaissances avec tant de générosité et d'enthousiasme. Je serai toujours reconnaissante pour la confiance qu'il m'a témoigné, ce qui m'a poussée, je crois, à faire mieux et à exprimer davantage mon potentiel. Merci!

J'aimerais remercier de tout mon cœur l'équipe du Centre d'étude du sommeil au complet. La grande compétence des gens, leur disponibilité en plus que l'atmosphère très agréable qui règne dans ce laboratoire, sont connues dans le monde entier et en font l'endroit idéal pour bien des chercheurs qui viennent de l'étranger et qui ne voudraient jamais repartir... Merci à Mireille, qui est l'une des principales auteures de cette ambiance, grâce à l'accueil chaleureux qu'elle réserve aux gens dès leur arrivée au labo, à son habileté à résoudre les problèmes et à sa bonne humeur.

Merci aux assistants de recherche du Centre d'étude du sommeil pour tout ce qu'ils m'ont appris au cours de ces années et pour leur très grande disponibilité. Un remerciement tout particulier à Dominique Petit, amie sincère et généreuse, avec qui j'ai eu la chance de travailler, celle que je pouvais mettre à part de toutes mes réflexions scientifiques et non, les fameux « liens cosmiques ». Tu m'as transmis beaucoup, tant sur le plan scientifique qu'humain. En plus de la méthode de travail en recherche, la rigueur scientifique, la détermination, tu m'as appris qu'on peut toujours travailler fort mais avec le sourire et avec beaucoup de plaisir. Je tiens à remercier tout spécialement Sylvie Rompré pour son aide qui a été indispensable à la réussite de ce projet, sa compétence, ainsi que la rapidité à résoudre les problèmes qui parfois me semblaient

insurmontables. Merci pour les connaissances précieuses que tu m'as transmises et naturellement, pour l'amitié et la chaleur que tu m'as toujours démontrées tant au labo qu'à l'extérieur. Un gros merci également à Jean Paquet, maître en statistiques, pour la disponibilité avec laquelle il a répondu à mes infinies questions, surtout à celles de 16h25. Et à Gaétan Poirier, aide précieuse dans beaucoup de moments, qui a su être gentil même lors que je lui ai dit que j'avais « noyé » accidentellement un ordinateur !

Un merci tout particulier à Carmen Remo. Sans ton aide, ton dynamisme et tes habiletés, une bonne partie de mes travaux n'auraient jamais pu être accomplis! Merci pour l'amitié, la sympathie et l'affection que tu m'as toujours démontré et qui sont tout à fait réciproques. Je remercie également Daniel Filipini, pour son amitié et pour sa patience à toutes les fois que j'étais en retard le matin, Régine Denesle pour les très agréables sorties dans la nature et Marie-Josée Quinn pour sa bonne humeur contagieuse.

Évidemment j'aimerais remercier personnellement chacun des étudiants et des chercheurs avec lesquels j'ai eu la chance de collaborer ou d'échanger des idées: Martin, Jean-François, Nadia, Alex, Jessica, Annie, Caroline, Jocelyn et puis Marie Dumont, Julie Carrier, Toré Nielsen, Brahim Selmaoui, Gilles Lavigne et Anne Décary; ça a été très enrichissant de côtoyer chacun de vous. Et le personnel du laboratoire : Benoît, Nancy, Sophie, Hélène ; vous avez toujours eu des réponses à mes questions et ça a été très agréable de travailler avec vous.

À Victor, mon copain de vie depuis plus de trois ans, qui a toujours compris ma passion pour ces études, et qui n'a jamais hésité à me soutenir dans cette et d'autres aventures, je veux exprimer tout mon amour et ma gratitude. Ton équilibre, ta générosité et ta capacité d'être si flexible et si stable en même temps, font de toi une personne extraordinaire.

À mes parents, desquels je crois avoir hérité premièrement la curiosité intellectuelle, celle qui m'a poussée à venir ici (c'est de votre faute...), la passion pour les voyages (c'est encore de votre faute...), la volonté et la détermination, je veux exprimer pour une

fois toute ma gratitude. Vous m'avez toujours transmis une vision équilibrée de la vie, qui est faite non seulement de succès professionnels, mais surtout des succès humains, et ainsi vous m'avez indiqué la vraie clé de la réussite.

Merci à tous les patients qui ont participé à l'étude. Finalement je remercie le Gouvernement du Canada avec le Ministère des Affaires Étrangères et du Commerce International (MAECI) ainsi que l'Université de Montréal pour m'avoir accordé des bourses qui m'ont permis d'accomplir mes études dans ce merveilleux pays.

À Victor

1 INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le sommeil est un état de conscience caractérisé par un désengagement perceptif de l'environnement et une réactivité diminuée aux stimuli externes. Il est habituellement accompagné, sur le plan comportemental, par l'adoption d'une posture typique, une condition de quiescence et la fermeture des yeux (Carskadon et Dement, 2000). Il s'agit d'un état complexe et non-homogène, car une multiplicité de phénomènes physiologiques y ont lieu. L'avènement de l'électroencéphalographie, en 1922, par Berger, a ouvert la porte à l'exploration de l'activité électrique cérébrale dans les divers états de conscience. Par cette méthode on enregistre les variations de l'activité électrique d'une ou plusieurs régions du cortex cérébral. Sur la base de cette activité électrique, trois états principaux ont été identifiés: l'éveil, le sommeil lent et le sommeil paradoxal.

1.1 Éveil

Chez un sujet éveillé, les yeux fermés, l'activité cérébrale est représentée principalement par un rythme alpha, bien visible sur les dérivations occipitales. Ce rythme, caractérisé par une fréquence de 8 à 13 Hz et une amplitude moyenne d'environ 50 μ V, disparaît lorsque le sujet ouvre les yeux, pour être remplacé par une activité plus rapide et désynchronisée de bas voltage.

1.2 Sommeil

En plus de l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale, l'étude du sommeil repose sur l'enregistrement concomitant de deux autres corrélats physiologiques, i.e. les mouvements oculaires et le tonus des muscles antigravitaires. Ainsi l'électro-oculogramme (EOG) et l'électromyogramme (EMG), en plus de l'électroencéphalogramme (EEG), sont nécessaires pour caractériser les différents stades de sommeil. Les critères opérationnels pour la définition des différents stades de sommeil ont été élaborés par Rechtschaffen et Kales, en 1968. Sur la base de ces critères, l'on distingue deux types de sommeil : le sommeil lent (SL; en anglais *non-REM* ou *NREM sleep*) comprenant quatre stades, et le sommeil paradoxal (SP; en anglais *rapid eye movements* ou *REM sleep*).

1.2.1 Sommeil lent

Pendant la transition veille - sommeil on observe une disparition du rythme alpha au niveau des régions occipitales et sa propagation vers les régions centrales et frontales, ainsi que l'apparition d'une activité plus lente et de bas voltage de type thêta. On observe aussi des mouvements oculaires lents (MOL) de type pendulaire, une légère diminution du tonus musculaire et parfois des pointes au niveau du vertex. L'ensemble de ces paramètres définit le Stade 1 du sommeil lent. L'apparition des complexes électriques caractéristiques tel que les fuseaux (bouffées d'activité de 12-14 Hz) et les complexes K (ondes bi ou triphasiques de grande amplitude), marquent la survenue du Stade 2. On note aussi une disparition des MOL et une diminution plus importante du

tonus musculaire. Le Stade 2 représente environ 50 % du sommeil de l'individu adulte. La quantité d'ondes delta (1 à 4 Hz), d'amplitude élevée ($> 75\mu\text{V}$), distingue les stades 2, 3 et 4. Les stades 3 et 4 sont définis respectivement par la présence de plus de 20% et 50% d'ondes delta dans une page ou époque du tracé PSG et, dans l'ensemble, ils constituent le sommeil lent profond (SLP; en anglais : *slow-wave sleep* ou *SWS*). Ce dernier est plus abondant dans la première partie de la nuit. Chez le jeune adulte, le SLP représente environ le 20% du sommeil alors qu'une diminution importante de ce type de sommeil est observée au cours du vieillissement, avec parfois sa disparition chez les individus âgés. Le SL survient par cycles d'environ 90 minutes en alternance avec les périodes de SP. Le nombre de cycles dans une nuit de sommeil varie généralement entre 4 et 6.

1.2.2 Sommeil paradoxal

Le SP est caractérisé par l'apparition de mouvements oculaires rapides (MOR), d'une activité EEG rapide et désynchronisée et par l'abolition de l'activité tonique des muscles antigravitaires (atonie). La désynchronisation de l'EEG, l'atonie musculaire additionnée d'une perte de la capacité de thermorégulation et, chez l'animal, l'apparition d'un rythme thêta au niveau de l'hippocampe, sont présents tout au long du SP et constituent les manifestations dites toniques. Des phénomènes phasiques surviennent de façon sporadique au cours du SP et comprennent les MOR, des clonies du visage et des extrémités, la contraction des muscles de l'oreille moyenne, des irrégularités du pouls et de la respiration ainsi que la vasodilatation des organes pelviens. Chez l'animal, on observe également la présence de potentiels électriques caractéristiques, nommés pointes

ponto-géniculo-occipitales (PGO), générés probablement dans le tegmentum pontique et enregistrés également au niveau des corps genouillés latéraux du thalamus et du cortex occipital. Le SP occupe environ 25% du temps de sommeil; cette proportion est peu influencée par l'âge.

Le SP semble représenter le substrat neurophysiologique des rêves. Au lendemain de la découverte de l'existence de cet état physiologique, par Aserinsky et Kleitman en 1953, certains chercheurs montrèrent une association très étroite entre l'activité onirique et les périodes des MOR (Dement, 1955). Cependant, d'autres chercheurs montrèrent par la suite que le rappel d'une activité mentale est présent également lors qu'on réveille les sujets en SL (Foulkes, 1962; Antrobus, 1983). Des différences qualitatives et quantitatives semblent exister entre l'activité mentale en SP et celle retrouvée au cours du SL. La première serait beaucoup plus élaborée, colorée, bizarre, riche d'éléments sensoriels et émotifs, ainsi que de plus longue durée. Sur la base des différences observées, certains auteurs estiment que deux mécanismes différents seraient à l'origine de l'activité mentale en SP et en SL. (Hobson, 1977) D'autres auteurs suggèrent qu'il existe un générateur unique de rêves, actif à la fois en SP et en SL, mais que les différences seraient de nature quantitative (Foulkes, 1985). Plus récemment, un troisième modèle visant à réconcilier les deux positions précédentes à été proposé, celui du SP masqué (en anglais : *covert REM*) (Nielsen, 2000). Selon ce modèle, certaines composantes faisant partie du processus physiologique du SP seraient observées également au cours du SL, le plus souvent à proximité des périodes de SP, et cela pourrait être à l'origine de l'activité mentale rapportée en SL. L'observation

occasionnelle au cours du SL de MOR, d'atonie musculaire, d'érections péniennes, ainsi que de changements de l'activation corticale ou autonomiques spécifiques au SP, rapportée par plusieurs études, appuie ce modèle.

1.3 États dissociés

La définition d'un stade de sommeil est possible lorsque tous les critères établis par Rechtschaffen et Kales (1968) sont présents simultanément. Toutefois, on note parfois une dissociation entre les différentes composantes des trois états physiologiques (éveil, SL et SP) chez l'humain comme chez l'animal. Des états incomplets ou mixtes sont en fait à l'origine de plusieurs conditions cliniques, dont la catégorisation détaillée a été proposée par Mahowald et Schenck (1992). On retrouve ainsi la coexistence de composantes du SP et de l'éveil dans la cataplexie, les hallucinations hypnagogiques, la paralysie de sommeil, le trouble comportemental en SP, les rêves lucides, le delirium, alors qu'on retrouve certains éléments de l'éveil et du SL dans le somnambulisme, les réveils confusionnels et les terreurs nocturnes. La coexistence d'éléments du SL et du SP par contre, théorisée entre autre dans le modèle du « covert REM » et observée à l'aide de l'enregistrement polysomnographique, pourrait être associée à certains corrélats cliniques comme les myoclonies fragmentaires (Broughton, 1985).

2 RECENSION DE LA LITTÉRATURE

2.1 Définition clinique et symptomatologie du TCSP

Le Trouble Comportemental en Sommeil Paradoxal (TCSP) est une condition caractérisée par la perte, partielle ou complète, de l'atonie musculaire en association avec une activité motrice phasique excessive au cours du SP (Schenk et Mahowald, 2000). Les patients présentent des comportements moteurs élaborés et souvent violents, tels que crier, frapper, saisir, courir ou tomber du lit, qui surviennent au cours du SP. Lorsque le sujet s'éveille au cours d'un épisode, il se souvient le plus souvent du contenu de l'activité onirique qui accompagnait ces comportements et il est généralement possible d'établir un lien entre la nature des comportements et le contenu des rêves. Une majorité des patients rapportent des rêves intenses, violents et orientés vers l'action, (Schenck et Mahowald, 2002) dans lesquels, le plus souvent, ils se défendent contre un agresseur, animal ou humain. Ces comportements peuvent causer des blessures importantes au patient ou à son partenaire de lit, telles que des ecchymoses, des lacérations, des fractures voir même des hématomes sous-duraux (Schenck *et al.*, 1989; Schenck et Mahowald, 1990; Gross, 1992). Dans deux études indépendantes portant respectivement sur 96 et 92 cas de TCSP, plus de 75% (96% et 79% respectivement) des patients rapportaient s'être blessés ou avoir blessé leur partenaire de lit au cours du sommeil (Schenck *et al.*, 1996a; Olson *et al.*, 2000).

2.2 Historique du TCSP

Chez l'humain, une des premières descriptions du TCSP fut faite par des auteurs japonais qui observèrent la survenue d'épisodes d'agitation motrice au cours du SP chez des patients alcooliques, pendant des périodes de sevrage (Tachibana *et al.*, 1975). Le terme « stade I-SP avec EMG tonique » fut alors employé, pour indiquer la coexistence, dans le tracé polysomnographique, de caractéristiques propres à la fois au SL de stade 1 et au SP. Auparavant, la persistance d'une activité musculaire en présence de MOR et d'un tracé EEG typique du SP (ondes en dent de scie, activité rapide et de faible amplitude), avait été déjà observée chez des volontaires sains, à la suite de l'administration d'antidépresseurs tricycliques (Passouant *et al.*, 1972). Cette condition avait été nommée « sommeil rapide dissocié » (le mot « rapide » étant employé au lieu de « paradoxal »).

Ce fut toutefois seulement en 1986 que le TCSP fut formellement identifié en tant que condition distincte, par Schenck et collaborateurs, lorsqu'ils rapportèrent, dans une étude détaillée, les caractéristiques cliniques et polysomnographiques de cinq patients atteints de ce désordre. Ce sont ces auteurs qui ont introduit les premiers le terme *REM sleep behavior disorder* (d'où l'expression « trouble comportemental en sommeil paradoxal»), et qui ont montré que les manifestations motrices surviennent, de façon indiscutable, au cours du SP (Schenck *et al.*, 1986a; 1987).

En 1990, le TCSP fut finalement inclus dans la Classification internationale des troubles de sommeil de l'American Sleep Disorder Association (ASDA), dans la catégorie des

parasomnies, qui se définissent comme des phénomènes physiques indésirables survenant pendant le sommeil.

2.3 Diagnostic du TCSP

Selon l'American Sleep Disorder Association (ASDA, 1997), on peut poser un diagnostic de TCSP lorsqu'il y a: 1) une histoire de comportements violents ou indésirables au cours du sommeil, qui sont dangereux ou fastidieux pour le patient ou son partenaire, voire même qui perturbent la continuité du sommeil; 2) une association entre les comportements moteurs et une activité onirique; 3) une augmentation tonique ou phasique de l'activité électromyographique (EMG) du menton ou des membres au cours du SP; 4) la présence de comportements anormaux au cours du sommeil, incluant des clonies excessives des membres ou des mouvements complexes, mesurés en laboratoire par l'enregistrement vidéo (dans les cas où l'histoire clinique fait défaut); 5) une absence d'activité épileptiforme associée aux épisodes cliniques (ASDA, 1997). Il est à noter que, selon l'ASDA, la présence des deux premiers critères, qui sont essentiellement cliniques, est suffisante pour le diagnostic de TCSP. Par contre, selon Mahowald et Schenck (2000), la démonstration d'anomalies spécifiques à la polysomnographie représente un critère obligatoire pour le diagnostic de ce trouble.

2.4 Épidémiologie du TCSP

Le TCSP survient le plus souvent après l'âge de 50 ans. Dans les trois plus importantes séries de cas rapportées dans la littérature, l'âge moyen de début des symptômes se situe

entre 52 et 62 ans (Schenck *et al.*, 1993; Olson *et al.*, 2000; Sforza *et al.*, 1997). Il est toutefois difficile de déterminer précisément le moment de l'apparition des symptômes, car une longue période prodromique, pouvant aller jusqu'à 48 ans, a été rapportée chez 25% des patients (Mahowald et Schenck, 2000). Ceci serait caractérisé par des vocalisations, des myoclonies circonscrites des membres ou des sursauts, sans comportements complexes au cours du SP. L'apparition du TCSP pendant l'enfance ou au début de l'âge adulte a été également rapportée chez un petit nombre de patients (Schenck *et al.*, 1986b; Sheldon et Jacobsen, 1998).

La prévalence du TCSP dans la population générale demeure mal connue. Une étude épidémiologique, effectuée par questionnaire téléphonique automatisé, a observé une prévalence de comportements violents en sommeil d'environ 2% chez une vaste population de personnes âgées de 15 à 100 ans. Ces comportements ont été attribués à un TCSP dans environ 25% des cas, ce qui suggère une prévalence de TCSP de 0.5% chez la population générale (Ohayon *et al.*, 1997). Une étude récente menée sur une population de 1034 individus résidant dans la région de Hong Kong et âgés de plus de 70 ans, a montré une prévalence de TCSP, confirmé par la PSG, d'environ 0.4% (Chiu *et al.*, 2000).

Le TCSP se manifeste de façon largement prépondérante chez les hommes. Un rapport hommes/femmes d'environ 7 sur 1 a été observé dans deux études indépendantes (Schenck *et al.*, 1993; Olson *et al.*, 2000). Les raisons d'une telle disparité ne sont pas connues. Les comportements pourraient être plus violents ou plus dangereux chez

l'homme, ce qui expliquerait que les hommes consultent plus souvent (Schenck et Mahowald, 2002). Des différences au niveau des hormones sexuelles, certaines d'entre elles impliquées dans l'expression de l'agressivité, pourraient expliquer les différences comportementales liées au sexe. Des différences sexuelles dans le processus du vieillissement cérébral ont été bien documentées; elles pourraient expliquer également la prévalence plus élevée de TCSP chez les hommes (Schenck et Mahowald, 2002).

2.5 Étiologie du TCSP

2.5.1 Forme idiopathique et secondaire

Chez l'homme, le TCSP peut se manifester sous forme aiguë ou chronique. Une étiologie toxique ou métabolique est à l'origine de la première forme. En fait, elle a été observée essentiellement à la suite d'une intoxication avec certains médicaments, notamment les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et certains inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (Passouant *et al.*, 1972; Besset, 1978; Akindele *et al.*, 1970; Schenck *et al.*, 1992), ainsi que lors d'un sevrage de substances, telles que l'alcool, le meprobamate, le nitrazepam et la pentazocine. (Kotorii *et al.*, 1980; Tachibana *et al.*, 1975; Mahowald et Schenck, 2000).

La forme chronique est la forme la plus commune et la mieux étudiée. Lorsque le TCSP se manifeste de façon isolée, en absence d'autres troubles neurologiques, il s'agit de TCSP chronique idiopathique. Cette forme représenterait 50-60% des cas de TCSP

rapportés dans la littérature (Schenck *et al.*, 1996a; Olson *et al.*, 2000; Sforza *et al.*, 1997). Dans les autres cas, le TCSP est associé à une maladie neurologique.

Tout processus pathologique d'origine vasculaire, infectieuse, tumorale, traumatique ou dégénérative, touchant les structures nerveuses du tronc cérébral impliquées dans l'atonie au cours du SP, est susceptible de causer un TCSP. Le TCSP a en effet été rapporté en association avec des lésions ischémiques cérébrales au niveau de la protubérance (Culebras et Moore, 1989; Kimura *et al.*, 2000), des hémorragies sous-arachnoïdiennes (Schenck *et al.*, 1986a), des tumeurs de la protubérance (DeBarros-Ferreira *et al.*, 1975; Schenck *et al.*, 1986b), des neurinomes du nerf acoustique (Zambelis *et al.*, 2002), le syndrome de Guillain-Barré (Schenck *et al.*, 1986a), la sclérose en plaques (Schenck *et al.*, 1986c), le syndrome de la Tourette (Trajanovic *et al.*, 1997) et la maladie de Machado-Joseph (Fukutake *et al.*, 2002). Dans une minorité de cas, le TCSP accompagne un désordre psychiatrique : c'est le cas du TCSP associé au syndrome de stress post-traumatique (Ross *et al.*, 1994; Husain *et al.*, 2001). Récemment, des manifestations comportementales et polysomnographiques de TCSP ont été également rapportées chez des enfants atteints d'autisme (Thirumalai *et al.*, 2002). Le TCSP a est observé souvent en association avec d'autres troubles du sommeil, parmi lesquels on retrouve la narcolepsie (Schenck et Mahowald, 1992; Mayer et Meier-Ewert, 1993), le somnambulisme (Schenck, 1997a), le syndrome d'apnées obstructives (Nalamalapu *et al.*, 1996) et les mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (Olson *et al.*, 2000; Schenck *et al.*, 1997a; Schenk et Mahowald, 2002; Fantini *et al.*, 2002b). La plupart de ces associations (mis à part celle avec les troubles du

sommeil) ont été rapportées de façon anecdotique. L'association la plus fréquente est celle avec certaines maladies neurodégénératives (MND).

2.5.2 Association avec des maladies neurodégénératives

L'association entre le TCSP et la maladie de Parkinson (MP), la démence à corps de Lewy (DCL), l'atrophie multi-système (AMS), ainsi que la paralysie supranucléaire progressive (PSP) et la dégénérescence cortico-basale (DCB), a été fréquemment rapportée et elle sera discutée dans les pages qui suivent.

Récemment, une étude rétrospective portant sur plus de 700 patients atteints de parkinsonisme et/ou de troubles cognitifs suivis à la "Mayo Clinic", a montré que le TCSP était associé de façon presque exclusive avec la MP, l'AMS et la DCL, tandis que l'association avec d'autres MND telles que la PSP, la MA ou la DCB était beaucoup plus rare, voire même douteuse (Boeve *et al.*, 2001). Les trois premières maladies sont regroupées sous la catégorie de " α -synucléinopathies", sur la base de la nature des inclusions protéiques retrouvées dans le tissu cérébral des sujets atteints. La valeur prédictive positive du TCSP, correspondant au pourcentage de patients avec MND et TCSP qui avaient effectivement une synucléinopathie, était de plus de 90% dans cette étude (Boeve *et al.*, 2001). L'association entre TCSP et α -synucléinopathies paraît donc spécifique, mais les mécanismes physiopathologiques qui la sous-tendent sont encore inconnus.

2.5.2.1 TCSP et maladie de Parkinson

La MP se caractérise, sur le plan clinique, par la présence d'un tremblement au repos, une rigidité musculaire, une bradykinésie et une instabilité posturale (Paulson et Stern, 1997). Des dysfonctions du système nerveux autonome peuvent également être présentes (Goetz *et al.*, 1986). Un processus dégénératif d'étiologie inconnue, menant à la destruction des neurones dopaminergiques de la pars compacta de la substance noire (SN), dans le mésencéphale, est à l'origine des troubles moteurs retrouvés chez ces patients (Marsden, 1990). Chez l'homme on estime que la perte d'au moins 60-80% de ces neurones serait nécessaire pour l'apparition de la symptomatologie clinique de la MP (Bernheimer *et al.*, 1973). Le marqueur anatomo-pathologique de cette maladie est représenté par des inclusions intra et extracellulaires typiques, nommées « corps de Lewy », que l'on retrouve dans le cerveau de patients atteints de MP, principalement au niveau de la SN, ainsi que dans le locus coeruleus (LC), le noyau du raphe dorsal, le noyau moteur dorsal du nerf vague (Gibb, 1993). Dans une proportion d'environ 20-30%, la MP est associée à une démence qui est le plus souvent représentée par la DCL (Mayeux *et al.*, 1990, Apaydin *et al.*, 2002). Une MA peut également être associée. Par ailleurs, des déficits neuropsychologiques, touchant notamment les fonctions exécutives, mnésiques et visuospatiales, ont été mis en évidence chez les patients parkinsoniens non déments, mais leur caractérisation précise fait présentement l'objet de controverse (Taylor et St Cyr, 1995).

Des perturbations importantes du tonus musculaire au cours du SP ont été observées depuis longtemps chez les patients atteints de MP, avant même l'identification formelle

du TCSP (Traczynska-Kubin *et al.*, 1969; Mouret, 1975). Par la suite, la présence de manifestations polysomnographiques et comportementales de TCSP dans la MP a été rapportée à plusieurs reprises (Silber et Ashlog, 1993; Comella *et al.*, 1993; Tan *et al.*, 1996; Wetter *et al.*, 1998).

La prévalence de TCSP chez les patients atteints de MP varie selon les études. Sur la base d'un questionnaire clinique, Comella *et al.* (1998) ont retrouvé la présence d'un TCSP chez 15% des patients avec MP. À l'aide d'un enregistrement polysomnographique, Wetter *et al.* (2001) ont montré une perte de l'atonie musculaire propre au SP et la présence de manifestations comportementales de TCSP chez 24% et 16% respectivement d'une population de 45 patients atteints de MP. Gagnon *et al.* (2002) ont récemment montré des manifestations polysomnographiques et comportementales de TCSP chez 33% d'une population de 33 patients parkinsoniens étudiés en laboratoire. De plus, 58% de ces patients présentaient une perte de l'atonie musculaire au cours du SP.

Inversement, dans les trois plus importantes séries de patients avec TCSP rapportées dans la littérature, 23 à 38 % des patients avaient une MP associée (Schenck *et al.*, 1996; Sforza *et al.*, 1997; Olson *et al.*, 2000).

2.5.2.2 TCSP et atrophie multisystème

L'AMS est une maladie caractérisée par l'atteinte dégénérative de plusieurs structures nerveuses et par la présence, en combinaisons variables, de symptômes

dysautonomiques, extrapyramidaux, cérébelleux avec parfois des signes cortico-spinaux (Shulman et Weiner, 1997). Des déficits cognitifs de degré léger, touchant surtout les fonctions frontales, ont également été rapportés dans quelques études (Robbins *et al.*, 1992). L'âge moyen de début de la maladie se situe autour de 50 ans et les hommes sont atteints légèrement plus souvent que les femmes (1,4:1) (Quinn, 1994). Cette maladie, reconnue aujourd'hui comme une seule entité nosologique, peut se présenter sous différentes formes cliniques. Celles-ci avaient été auparavant identifiées sous les appellations de syndrome de Shy-Drager, dégénérescence strio-nigrée et atrophie olivoponto-cérébelleuse sporadique, selon la dominance de symptômes autonomiques, extrapyramidaux ou cérébelleux.

Il existe plusieurs cas rapportés de TCSP associé à une AMS (Shimizu *et al.*, 1980; Coccagna *et al.*, 1985; Sforza *et al.*, 1988; Quera-Salva and Guilleminault, 1986; Wright *et al.*, 1990; Manni *et al.*, 1993; Tison *et al.*, 1995; Tachibana *et al.*, 1995; Tachibana *et al.*, 1997; Sforza *et al.*, 1997; Olson *et al.*, 2000, Wetter *et al.*, 2000). Dans une étude portant sur une population de 39 patients consécutifs ayant reçu un diagnostic d'AMS, Plazzi *et al.* (1997) ont rapporté une prévalence de TCSP, confirmé à l'aide de la polysomnographie, de 90%.

2.5.2.3 TCSP et démence à corps de Lewy

La DCL est caractérisée sur le plan clinique par des fluctuations rapides de l'état cognitif, des hallucinations visuelles ou auditives et une évolution rapide. Des signes extrapyramidaux ainsi qu'une hypersensibilité aux médicaments neuroleptiques peuvent

également être présents (Mc Keith *et al.*, 1996). Sur le plan neuropsychologique, on retrouve une atteinte typique des fonctions visuo-perceptives, visuo-spatiales, visuo-constructives, ainsi que des déficits d'attention et de la fluidité verbale (Mori *et al.*, 2000, Simard *et al.*, 2000). Bien que sa prévalence n'ait pas été déterminée avec précision, certains estiment qu'il s'agit de la forme de démence la plus fréquente après la MA (Papka *et al.*, 1998). Elle touche les hommes de façon légèrement plus fréquente que les femmes et débute après 50 ans (McKeith, 2002). À l'examen anatomo-pathologique du tissu cérébral prélevé des patients atteints de DCL, des lésions histologiques caractéristiques, les corps de Lewy, sont observées en quantité variables, au niveau du néocortex, du cortex limbique et du tronc cérébral (Mc Keith *et al.*, 1996). Des méthodes immunohistochimiques très sensibles, basées sur l'utilisation d'anticorps anti-ubiquitine et anti- α -synucléine, permettent de déceler la présence de telles inclusions et de poser un diagnostic certain de la maladie.

Une association spécifique entre TCSP et DCL a été suggérée récemment. En fait, Boeve *et al.* (1998) ont montré que, lorsque le TCSP est associé à un syndrome démentiel dégénératif, le tableau clinique et neuropsychologique de ce dernier correspond, dans une vaste majorité des cas, à celui de la DCL. Le diagnostic clinique de la DCL a été confirmé par l'étude post-mortem chez presque la totalité des patients avec TCSP et démence qui ont été autopsiés (Boeve *et al.*, 1998; Turner *et al.*, 2000). De ce fait, la présence de TCSP a été récemment incluse parmi les critères du diagnostic de DCL, en tant que critère accessoire (McKeith *et al.*, 1999).

2.5.2.4 TCSP et maladie à corps de Lewy occulte

La découverte fortuite à l'autopsie d'inclusions de type corps de Lewy dans le tissu cérébral des sujets qui ne présentaient aucun trouble neurologique n'est pas rare. Leur prévalence dans la population générale après l'âge de 60 ans est estimée à environ 10 % (Gibb, 1986). La présence isolée de corps de Lewy chez un sujet qui était autrement sain définit le tableau de «maladie à corps de Lewy occulte ». La seule étude anatomo-pathologique menée sur un patient atteint de TCSP idiopathique a montré la présence d'une maladie à corps de Lewy diffuse occulte (Uchiyama *et al.*, 1995). Ceci supporterait la notion d'une spécificité des inclusions de type « α -synucléines » dans la physiopathologie du TCSP.

2.5.2.5 TCSP et autres maladies neurodégénératives

Le TCSP a été décrit en association avec la PSP (Laffont *et al.*, 1979; Shimizu *et al.*, 1980; Pareja *et al.*, 1996; Sforza *et al.*, 1997; Olson *et al.*, 2000) et la DCB (Kimura *et al.*, 1997; Wetter *et al.*, 2002). Certains auteurs ont observé que chez ces patients on ne retrouve pas un TCSP mais plutôt une perte de l'atonie isolée sans manifestations comportementales, condition nommée «SP sans atonie » (en anglais : *REM sleep without atonia* ou *RSWA*) (Boeve *et al.*, 2001). En ce qui regarde l'association avec des démences autres que les α -synucléinopathies, un seul cas de TCSP a été décrit en association avec une MA (Schenck *et al.*, 1996b). Cependant, à la suite d'analyses supplémentaires, le tableau neuropathologique de ce même cas s'est avéré celui d'une variante à corps de Lewy de la MA (Schenck *et al.*, 1997b).

2.6 Évolution du TCSP idiopathique

On dispose d'un nombre très limité de données concernant l'évolution naturelle du TCSP idiopathique. La seule étude de *follow-up* portant sur 29 patients atteints de TCSP idiopathique, a montré que 38% des sujets ont développé un syndrome parkinsonien environ 4 ans après le diagnostic de TCSP; le délai moyen entre l'apparition des premiers signes de TCSP et la survenue des symptômes parkinsoniens était de 13 ans (Schenck *et al.*, 1996a). Les autres observations ont été obtenues rétrospectivement chez des patients atteints de MND. En particulier, Silber et Ahlskog (1993) ont décrit 11 patients atteints de MP dont 3 avaient développé un TCSP 4 ans en moyenne avant l'apparition de la MP. Olson *et al.*, (2000) ont étudié 25 patients atteints de TCSP et MP et ils ont observé que le TCSP avait précédé la MP chez 52% de patients avec un délai moyen de 3 ans. Dans une étude portant sur 35 patients avec TCSP et AMS, le trouble du sommeil avait précédé les symptômes de la MND dans 44% des cas, avec un délai variant de 1 à 19 ans (Plazzi *et al.*, 1997). D'autre part, chez 31 patients atteints à la fois de TCSP et de démence cliniquement définie comme DCL, les symptômes de TCSP avaient précédé l'apparition des troubles cognitifs chez 77% des sujets et cela avec un délai moyen de 9 ans (Ferman *et al.*, 1999). Par conséquent, selon certains auteurs le TCSP ne représenterait qu'un prodrome d'une MND, au point que l'existence même de TCSP idiopathique serait remise en question (Schenck *et al.*, 1996d).

2.7 Autres caractéristiques du TCSP idiopathique.

Une grande majorité de patients atteints de TCSP idiopathique présentent des mouvements périodiques des jambes en sommeil ou MPJS (en anglais : *periodic leg movements during sleep* ou *PLMS*) (Fantini *et al.*, 2002b; Olson *et al.*, 2000; Schenck *et al.*, 1993). Il s'agit de mouvements des membres inférieurs caractérisés par une flexion dorsale de la cheville, parfois accompagnée d'une flexion du genou et de la hanche, d'une durée variant entre 0.5 et 5 secondes et survenant de façon périodique à intervalles d'environ 20-30 secondes, au cours de tous les stades de sommeil. Ce phénomène moteur est fréquemment observé dans le syndrome des impatiences musculaires à l'éveil ou SIME (Montplaisir *et al.*, 1997) et il a été bien caractérisé sur le plan neurophysiologique dans le cadre de ce syndrome (Nicolas *et al.*, 1999; Sforza *et al.*, 1999). Dans le TCSP, contrairement à ce qu'on observe dans le SIME, ce phénomène moteur est rarement accompagné de micro-éveils, définis comme un brusque changement du tracé EEG avec retour au rythme alpha ou thêta (ASDA, 1992). La présence d'une atteinte des mécanismes d'activation corticale en réponse aux stimuli internes dans le TCSP a donc été proposée (Fantini *et al.*, 2002b).

Un déficit des fonctions autonomiques a également été mis en évidence chez les patients atteints de TCSP. Ferini *et al.* (1996) ont montré une altération du contrôle sympathique et parasympathique aux épreuves autonomiques cardiovasculaires pendant l'éveil, chez la majorité de 14 patients atteints de TCSP idiopathique ou symptomatique. Cela était accompagné par une réduction de la variabilité du rythme cardiaque en sommeil, en comparaison à celle de sujets sains. D'autre part, Fantini *et al.* (2002b) ont

observé que l'activation cardiaque normalement associée aux MPJS était significativement plus faible chez les patients avec TCSP idiopathique par rapport à celle des patients avec SIME.

Finalement, plusieurs études ont observé un pourcentage élevé de stades 3 et 4 de sommeil ou (SLP), chez les patients avec TCSP (Olson *et al.*, 2000; Iranzo et Santamaria, 1998; Schenck *et al.* 1993). Toutefois ces études n'ont pas utilisé de groupe contrôle et, de plus, elles ont inclus des cas de TCSP de diverses étiologies.

2.8 Traitement du TCSP

Environ 90% des patients répondent, du moins partiellement, au traitement par le clonazepam, à une dose variant de 0.5 à 2 mg au coucher. Cet effet a été démontré dans trois cohortes distinctes de patients (Schenck *et al.*, 1993, Sforza *et al.*, 1997, Olson *et al.*, 2000). Le clonazepam produit une diminution de l'activité EMG phasique et diminue les manifestations comportementales en SP mais il ne rétablit pas l'atonie musculaire normale du SP (Lapierre et Montplaisir, 1992). Des études non-contrôlées suggèrent la persistance de l'effet thérapeutique du clonazepam lors du traitement à long terme (Schenck et Mahowald, 1990; Schenck et Mahowald, 1996c). Des études récentes effectuées sur un petit nombre de patients suggèrent que la mélatonine administrée à une dose d'environ 6 mg au coucher pourrait non seulement diminuer les manifestations comportementales mais régénérer en partie l'atonie musculaire (Kunz et Bes, 1999; Takeuchi *et al.*, 2001; Boeve, 2001). L'efficacité des agents dopaminergiques est controversée. Une amélioration des symptômes de TCSP a été rapportée suite au

traitement avec la L-Dopa chez des patients atteints de MP (Tan *et al.*, 1996). Par contre, une étude préliminaire non-contrôlée visant à évaluer l'efficacité thérapeutique d'un agoniste de récepteurs dopaminergiques D2-D3, le pramipexole, chez 8 patients avec TCSP idiopathique, a permis d'observer une diminution subjective de la sévérité et de la fréquence des symptômes dans la majorité de patients, sans changement dans les mesures d'atonie et d'activité EMG phasique au cours du SP en laboratoire. (Fantini *et al.*, 2002a)

2.9 Pathophysiologie du TCSP

Un dysfonctionnement des structures nerveuses impliquées dans la suppression du tonus musculaire et dans la genèse de l'activité EMG phasique au cours du SP serait à l'origine du TCSP.

2.9.1 Structures impliquées dans la genèse et le maintien de l'atonie en SP

Des évidences neuroanatomiques, électrophysiologiques et pharmacologiques, chez l'animal indiquent que les substrats neuronaux responsables de la genèse des composantes phasiques et toniques du SP, dont l'atonie, sont localisés au niveau de la protubérance et du bulbe rachidien. Ces structures incluent le noyau rétro-rubral, les noyaux tegmentaires pédunculo-pontin (NTPP) et latérodorsal (NTLD), la partie ventrale du champ tegmentaire paralemniscal, la région inhibitrice pontique (ou RIP, comprenant le LC α et le péri-LC α) au niveau de la protubérance et les noyaux magnocellulaires (NMC), gigantocellulaires (NGC) et paramédians (NPM) au niveau du

bulbe rachidien (Lai et Siegel, 1999). Nous savons que des projections cholinergiques en provenance du NTPP/NLTD, dont l'activité électrophysiologique augmente de façon importante au cours du SP, exercent une influence tonique excitatrice, directement ou par l'intermédiaire de la RIP, sur les NMC, NGC et NPM. La stimulation de ces derniers noyaux, qui utilisent comme neurotransmetteur la glycine, provoque une inhibition des motoneurons de la moelle épinière par une hyperpolarisation de leurs membranes postsynaptiques (Chase et Morales, 2000). La partie ventrale du champ tegmentaire paralemniscal et le noyau rétrobulbar participeraient au processus de l'atonie grâce à leurs projections glutamatergiques excitatrices sur le LC α et le peri-LC α (Lai et Siegel, 1999).

Les neurones noradrénergiques du LC et les neurones sérotoninergiques du noyau du raphé dorsal ont un rôle inhibiteur sur les structures cholinergiques du tegmentum pontique et sont donc impliqués indirectement dans le contrôle de l'activité motrice en SP. L'activité des neurones du LC et du raphé dorsal est maximale pendant l'éveil, diminue au cours du SL et disparaît presque complètement dans la période immédiatement précédant le début du SP, alors que l'activité des neurones du tegmentum ponto-mésencéphalique est très élevée (Steriade et McCarley, 1990). Ainsi, selon le modèle proposé par Mc Carley et Hobson (1975), des mécanismes d'inhibition réciproque existeraient entre les populations neuronales du LC et du raphé dorsal (qui font partie du système nommé SP-Off), et les structures cholinergiques de la formation réticulaire mésopontique, dont le NTPP/NLTD, (système SP-On) et cette inhibition réciproque serait à l'origine de l'alternance entre SL et SP.

2.9.2 Modèles animaux de TCSP

Plusieurs études ont montré qu'une lésion d'un certain nombre de ces structures du tronc cérébral produisait chez l'animal un modèle expérimental du TCSP. En 1965, Jouvét et Delorme ont rapporté que la lésion électrolytique bilatérale des régions tegmentaires dorsomédianes produisait une perte permanente de l'atonie musculaire en SP. Ces animaux présentaient, deux ou trois semaines après la lésion, des phénomènes hallucinatoires et des comportements moteurs au cours du SP, qui ressemblent aux manifestations cliniques du TCSP chez l'humain. Ces animaux présentaient en plus de la perte de l'atonie musculaire, une augmentation des activités phasiques du SP (PGO durant le SL, myoclonies excessives des extrémités en SP), ce qui est également observé dans le TCSP chez l'humain (Jouvét et Delorme, 1965). Ces mêmes chercheurs ont fait par la suite une description plus détaillée des comportements, qualifiés d'«oniriques», associés à ces lésions du tronc cérébral. Ils ont observé, en particulier, la présence fréquente de comportements agressifs (prédation, attaque) ou défensifs (réactions de peur ou de fuite). Ces manifestations survenaient durant les périodes caractéristiques du SP (mis à part l'absence d'atonie musculaire) et elles étaient supprimées par l'administration de bloquants puissants du SP (tels que les inhibiteurs des MAO). De plus, les animaux ne montraient jamais de signes d'agressivité inappropriée à l'éveil. (Sastre *et al.*, 1979; Jouvét *et al.*, 1981) Par la suite, Sastre et Jouvét (1990) ont montré que des lésions bilatérales pontiques à un niveau plus caudal, intéressant les voies descendantes responsables de l'atonie musculaire du SP, de même que des lésions neurotoxiques sélectives des neurones du LC- α et du peri LC- α , produisaient également une perte de l'atonie musculaire et l'apparition des comportements «oniriques».

Parallèlement à ces études, le groupe de Morrison a montré que le type de comportement manifesté par les chats ayant subi une lésion au niveau de la région tegmentaire pontique, pouvant aller d'un SP sans atonie avec un excès de mouvements simples des membres, jusqu'à des comportements élaborés agressifs ou locomoteurs, dépendait de la localisation spécifique et de la taille de la lésion (Hendricks *et al.*, 1982).

L'ensemble de ces études expérimentales chez l'animal a montré premièrement que la perte de l'atonie, partielle ou totale, survient à la suite de lésions intéressant la région méso-pontique. Cependant, on peut observer une perte isolée de l'atonie en SP sans nécessairement la présence des comportements moteurs élaborés, ce qui suggère que la perte de l'atonie en SP ne soit pas suffisante, à elle seule, pour l'expression du TCSP. Il a été alors postulé qu'une désinhibition du générateur de patrons locomoteurs, co-localisé vraisemblablement au niveau méso-pontique et identifié sous le nom de région locomotrice mésencéphalique, soit également nécessaire pour l'expression des comportements moteurs en SP. L'inhibition motrice périphérique au cours du SP serait due à la fois à la suppression de ce générateur de patrons locomoteurs et à l'inhibition directe des motoneurones spinaux (Morrison *et al.*, 1981). Il est à noter que la désinhibition de la région locomotrice mésencéphalique entraînerait une hyperactivation motrice tant en sommeil qu'à l'éveil. En support de cette hypothèse, une augmentation de la quantité totale d'activité motrice à l'éveil a été effectivement observée, en plus des perturbations au cours du SP, chez les chats ayant subi une lésion au niveau du tegmentum pontique (Morrison *et al.*, 1981; Morrison, 1988).

2.9.3 Évidences chez l'humain

La pathophysiologie du TCSP chez l'humain est complexe. Les évidences d'une atteinte du tronc cérébral associée au TCSP sont nombreuses, mais la définition exacte des structures neuronales impliquées ne fait pas consensus.

2.9.3.1 L'apport de l'imagerie cérébrale

Culebras et Moore ont rapporté en 1989 la présence de lésions ischémiques de type lacunaire dans la région ponto-mésencéphalique chez 3 cas de TCSP idiopathique et ont suggéré que, chez les sujets âgés, des changements vasculaires pourraient interrompre les circuits neuronaux impliqués dans le SP et occasionner le TCSP. Toutefois, la résonance magnétique s'avère le plus souvent négative chez les patients avec TCSP (Schenck et Mahowald, 1990; Olson *et al.*, 2000; Boeve *et al.*, 1998). Des études de résonance magnétique ayant utilisé la technique de spectroscopie pour investiguer les altérations métaboliques possibles au niveau du tronc cérébral dans le TCSP, sont parvenues à des résultats divergents. En fait, alors qu'une étude a montré une altération du ratio choline/créatine au niveau du tronc cérébral chez un patient avec TCSP idiopathique (Miyamoto *et al.*, 2000), aucune différence quantitative dans les diverses variables métaboliques n'a été observée entre 15 patients avec TCSP idiopathique et 15 sujets normaux dans l'étude d'Iranzo *et al.* (2001).

Des études d'imagerie effectuées en tomographie par émission de positrons (en anglais : *positron emission topography* ou *PET*) et en tomodensitométrie par émission

photonique (en anglais : *single photon emission tomography* ou SPECT) ont investigué la transmission dopaminergique au niveau du striatum de patients atteints de TCSP idiopathique. Ces études ont mis en évidence respectivement une baisse de l'innervation DA nigro-striée et une diminution de la liaison au transporteur présynaptique de la DA dans le TCSP idiopathique (Albin *et al.*, 2000; Eiseensehr *et al.*, 2000). Dans une de ces études, il a été montré que l'atteinte du système nigro-strié était bilatérale et symétrique, comparativement à celle observée chez les patients avec MP où elle est généralement asymétrique. De plus, dans le TCSP idiopathique l'atteinte était de degré inférieur à celle retrouvée au niveau du striatum correspondant à l'hémicorps le plus atteint chez les patients avec MP, mais plus marquée que celle observée au niveau du striatum controlatéral (Eiseensehr *et al.*, 2000).

Finalement, une étude très récente a investigué le débit sanguin cérébral chez 15 patients atteints de TCSP idiopathique en PET. Une diminution de la perfusion des lobes frontaux et de la protubérance a été observée dans le TCSP (Shirakawa *et al.*, 2002). Cependant, cette étude, publiée de façon abrégée, comporte plusieurs lacunes méthodologiques qui limitent la portée des résultats.

2.9.3.2 Les données neuropathologiques

Le nombre d'études neuropathologiques dans le TCSP est très limité. En fait, on dispose des données relatives à 6 cas de TCSP au total, dont un seul idiopathique, deux cas de TCSP associé à la DCL, deux en association avec la variante à corps de Lewy de la MA, et un TCSP associé à la MP (Uchiyama *et al.*, 1995; Schenck *et al.*, 1996b; Boeve *et al.*,

1998; Turner *et al.*, 2000; Arnulf *et al.*, 2000). Cependant, dans tous les cas décrits, y compris celui de TCSP idiopathique, une perte neuronale sévère avec dépigmentation, gliose et présence des corps de Lewy dans les neurones résiduels a été observée principalement au niveau du LC et de la pars compacta de la SN, avec des modifications similaires de moindre degré au niveau du raphé dorsal ou du noyau vagal dorsal. De façon intéressante, le complexe NTPP/NLTD était apparemment non atteint (trois cas) ou atteint de façon marginale avec présence de corps de Lewy isolés sans perte neuronale (deux cas). Par contre, dans un cas de TCSP associé à une variante à corps de Lewy de la MA décrit par Schenck et collaborateurs (1996b; 1997b), une augmentation importante du nombre des neurones cholinergiques du NTPP/NLTD a été observée, en plus d'une perte neuronale sévère au niveau du LC. L'élément commun à tous les cas décrits semble être un déséquilibre entre le système cholinergique du NTPP/NLTD et celui noradrénergique du LC, avec probablement une activité excessive du premier.

2.9.4 Systèmes neurochimiques impliqués dans la pathophysiologie du TCSP

Étant donné la complexité de mécanismes neurophysiologiques responsables du contrôle moteur en SP, le TCSP a été attribué tour à tour à une dysfonction du système cholinergique du NTPP/NLTD, noradrénergique du LC, sérotoninergique du raphé dorsal ou DA du système nigro-strié. Les évidences en faveur de chacune de ces hypothèses proviennent d'observations faites chez l'animal et chez l'humain.

Un dysfonctionnement primaire du NTPP/NLTD a été suggéré chez l'humain à cause du rôle clé joué par cette structure dans le processus de l'atonie musculaire et des atteintes

comportementales produites par sa lésion chez l'animal. Un argument en faveur de cette hypothèse est représenté par l'observation fréquente d'un TCSP chez des patients atteints de MP, PSP et AOPC, des MND caractérisées, entre autres, par une atteinte importante du tegmentum mésopontique, dont le NTPP (Gagnon *et al.*, 2000).

L'hypothèse d'un dysfonctionnement monoaminergique est appuyée par les données neuropathologiques montrant une perte cellulaire au niveau du LC et du raphé dorsal chez des patients avec TCSP. Il a donc été suggéré qu'une réduction du nombre de cellules SP-Off provoque une suractivation des neurones cholinergiques mésopontiques (SP-On) qui entraînerait une augmentation de l'activité EMG phasique et l'expression des différents comportements moteurs du TCSP (Uchiyama *et al.*, 1995; Schenck *et al.*, 1996b; Turner *et al.*, 2000). Toutefois, certains auteurs pensent que si l'atteinte de ces structures peut expliquer l'augmentation de l'activité EMG phasique, elle ne peut pas expliquer la perte de l'atonie musculaire au cours du SP (Gagnon *et al.*, 2000).

L'hypothèse d'un dysfonctionnement du système DA nigro-strié a également été proposée suite à l'observation d'un cas de MP juvénile présentant un TCSP et sur la base des relations neuroanatomiques existantes entre la SN et les neurones cholinergiques mésopontiques (Rye, 1997; Rye *et al.*, 1999). En fait, le NTPP/NTLD reçoit des afférences inhibitrices GABA-ergiques provenant du globus pallidus interne. Cette structure, faisant partie des voies efférentes des noyaux gris centraux, reçoit à son tour des projections DA, pour la plupart inhibitrices, du striatum dorsal. Ainsi, une augmentation des décharges phasiques du globus pallidum interne, conséquence de la

perte des neurones DA du système nigro-strié, entraînerait une inhibition excessive du NTPP-NTLD. Les structures du bulbe rachidien, n'étant pas suffisamment stimulées par les projections du NTPP/NTLD, seraient alors incapables de produire l'atonie musculaire du SP. La diminution de l'activité EMG phasique observée chez un patient atteint de MP à la suite d'une pallidotomie milite en faveur de cette hypothèse. (Rye, 1997) Par ailleurs, les études d'imagerie effectuées en PET et en SPECT montrant une diminution de l'innervation dopaminergique nigro-striée dans le TCSP idiopathique, appuient également cette hypothèse. La fréquente observation de MPJS dans le TCSP pourrait ultérieurement appuyer la notion d'un dysfonctionnement de la transmission DA centrale, étant donnée l'implication de la dopamine dans la physiopathologie de MPJS (Montplaisir *et al.*, 2000; Fantini *et al.*, 2002b).

Toutefois, la présence d'un déficit de la transmission DA nigro-striée ne peut pas expliquer à elle seule l'apparition du TCSP, étant donné que le TCSP n'est pas observé chez tous les patients atteints de la MP, condition qui implique une perte importante des neurones DA nigro-striés. De plus, même si l'efficacité des agents dopaminergiques dans le TCSP a été invoquée comme argument additionnel à l'appui de l'hypothèse d'un dysfonctionnement nigro-strié (Rye, 1997), cette efficacité n'a jamais été clairement démontrée (Schenck et Mahowald, 2002; Fantini *et al.*, 2002a).

2.10 Systèmes activateurs du tronc cérébral

Plusieurs structures impliquées dans les mécanismes de l'atonie au cours du SP, dont le NTPP/NTLD, le LC et le système nigro-strié, exercent leur influence non seulement au

niveau caudal (bulbe rachidien et moelle épinière), mais également au niveau rostral. Par l'intermédiaire de plusieurs structures et, en certains cas, par des projections directes, elles jouent un rôle activateur sur le cortex cérébral.

Tel que montré à partir des expérimentations classiques de Moruzzi et Magoun (1949), l'activation corticale pendant l'éveil relève de la formation réticulaire activatrice ascendante (FRA) du tronc cérébral. Les neurones cholinergiques et catécholaminergiques de la FRA reçoivent une multitude d'afférences appartenant à la sensibilité viscérale, somatique et aux systèmes sensoriels, et envoient leurs projections au prosécephale à travers une voie dorsale et une voie ventrale. La première fait relais au niveau des noyaux intralaminaires du thalamus, qui à leur tour projettent de façon diffuse au cortex, alors que la deuxième est représentée par des projections à l'hypothalamus, le subthalamus et le noyau de Meynert du prosécephale basal, qui à son tour projette de façon diffuse au cortex (Jones, 2000).

Le NTPP/NTLD et le LC font partie de la FRA et représentent les sources sous-corticales principales d'acétylcholine et de noradrénaline, respectivement. Un rôle direct dans l'activation corticale, et notamment dans l'électrogenèse, a été mis en évidence à travers des études de lésion effectuées chez l'animal. Une diminution de l'activation corticale est observée à la suite d'une lésion intéressant ces structures (Kleiner *et al.*; 1996; Berridge *et al.*, 1993). Toutefois, certaines études ont montré que les effets d'une lésion sélective du NPTT ou du LC sur l'activation cérébrale sont importants mais

transitoires, possiblement à cause d'une hyperactivité compensatoire d'autres structures activatrices du tronc cérébral (Webster *et al.*, 1988; Jones *et al.*, 1977).

Un rôle modulateur dans l'éveil comportemental et dans la vigilance a été attribué au système DA nigro-strié (Jones, 2000). Les neurones de la SN, de même que ceux de l'aire tegmentale ventrale, projettent au striatum, au prosencéphale basal et au cortex frontal. Chez l'animal, malgré que le taux de décharge de neurones dopaminergiques ne varie pas au cours du cycle éveil-sommeil, la libération de la DA au niveau des terminaisons neuronales du striatum est maximale pendant l'éveil, diminue au cours du SL et montre les valeurs minimales en SP (Trulson, 1985). Cependant, on ne connaît pas encore le rôle du système nigro-strié dans l'électrogenèse corticale.

Au cours du SP, les noyaux catécholaminergiques du LC, du raphé dorsal et de la SN sont pratiquement silencieux. Par conséquent, en SP l'activation corticale est due principalement aux systèmes cholinergiques, notamment le prosencéphale basal et le NPTT/NTLD (Jones, 1990).

Enfin, l'importance de chacune de ces structures sous-corticales dans le fonctionnement cognitif normal a été également mise en évidence par des études de lésion chez l'animal et par la présence de troubles cognitifs dans plusieurs maladies qui touchent ces structures (Aston-Jones *et al.*, 1994; Winn, 1998; Steckler *et al.*, 1994; Inglis *et al.*, 2001; Nieoullon, 2002).

2.11 Analyse quantifiée de l'EEG

L'analyse quantifiée de l'EEG est une méthode d'analyse du signal dérivée des algorithmes mathématiques développés par Fourier au XIX siècle pour prédire les marées. Il s'agit de l'application de fonctions trigonométriques complexes permettant de déterminer les composantes fréquentielles de l'activité cérébrale. L'analyse quantifiée de l'EEG peut se faire dans le domaine temporel (études des potentiels évoqués), dans le domaine fréquentiel (analyse spectrale) ou spatial (cartographie).

Avec l'analyse spectrale, le signal EEG est transformé en un spectre de fréquence. Des bandes de fréquences sont définies préalablement, telles que delta (0.5 à 4 Hz), thêta (4 à 8 Hz), alpha (8 à 13 Hz), bêta (13 à 25 Hz ou plus) et la puissance absolue et relative de chaque bande est alors mesurée. La puissance absolue n'est pas affectée par le changement dans les autres bandes mais, en revanche elle est très influencée par l'amplitude générale du signal (ou par des facteurs tels que la position des électrodes, l'épaisseur du crâne, la calibration du signal). La puissance relative exprime l'activité d'une bande par rapport à l'activité totale dans toutes les bandes. Elle n'est pas influencée par l'amplitude générale du signal, mais les changements dans une bande peuvent affecter artificiellement d'autres bandes. Lorsqu'on postule un changement dans plusieurs bandes de fréquence, un ratio d'activité peut être calculé à partir des activités absolues des bandes choisies, ce qui permet d'éliminer l'influence de l'amplitude générale du signal sur la mesure des activités absolues.

L'analyse quantifiée de l'EEG offre plusieurs avantages. Elle permet de détecter des modifications subtiles de l'activité cérébrale non visibles à l'œil, telles que des ralentissements ou des asymétries, et de montrer leur distribution topographique précise. Cette méthode trouve donc actuellement de nombreuses applications dans l'étude et la quantification des ralentissements pathologiques au cours de plusieurs conditions neurologiques, telles que les démences, l'épilepsie, les maladies cérébrovasculaires (Nuwer, 1988) ainsi que dans l'exploration de corrélats fonctionnels des troubles psychiatriques (Hughes et John, 1999). Elle a également été employée avec succès dans l'étude des modifications de l'EEG reliées à l'âge, dans l'évaluation de la vigilance ainsi que dans l'étude du processus homéostatique du sommeil.

3 OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

L'objectif général de ce mémoire était d'approfondir les connaissances actuelles concernant le TCSP, une parasomnie qui survient au cours du processus du vieillissement et qui précède fréquemment l'apparition d'une maladie dégénérative du système nerveux central (SNC). En fait, bien que le TCSP soit traditionnellement considéré comme un trouble du contrôle moteur au cours du SP, certains aspects relatifs à sa pathophysiologie suggèrent l'existence d'une atteinte fonctionnelle plus importante du SNC.

Plus précisément, compte tenu du fait que les structures impliquées dans la pathogenèse de ce trouble jouent un rôle dans la modulation de l'électrogenèse corticale et compte tenu de l'association fréquente entre TCSP et maladies dégénératives du SNC, nous

avons postulé l'hypothèse que le TCSP idiopathique était associé à un ralentissement de l'activité électrique cérébrale, expression d'un trouble de l'activation corticale.

L'objectif spécifique du mémoire a été donc d'effectuer des analyses quantifiées de l'EEG des patients atteints de TCSP idiopathique et de préciser la distribution topographique des anomalies de l'EEG éventuellement observées. Une définition plus précise de l'atteinte fonctionnelle du SNC dans le TCSP pourrait contribuer à une meilleure définition nosologique du syndrome et à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'origine à la fois de ce trouble et des maladies dégénératives qui lui sont associées.

Il est à noter qu'une description détaillée de la méthode utilisée dans ce programme de recherche se retrouve dans l'article présenté au chapitre suivant.

4 MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS
ARTICLE DE RECHERCHE

ARTICLE

**LE RALENTISSEMENT DE L'EEG DANS LE TROUBLE
COMPORTEMENTAL EN SOMMEIL PARADOXAL**

**Maria Livia Fantini, MD,¹⁻² Jean-François Gagnon, MPs,¹⁻³ Dominique Petit,
PhD,¹ Sylvie Rompré, PSGT,¹ Anne Décary, PhD,¹⁻² Julie Carrier, PhD,¹⁻⁴ Jacques
Montplaisir, MD, PhD, CRCPC¹⁻²**

¹Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur de
Montréal, Canada

²Département de Psychiatrie, Université de Montréal, Canada

³Centre de Neurosciences de la cognition, Université du Québec à Montréal, Canada

⁴Département de Psychologie, Université de Montréal, Canada

ANNALS OF NEUROLOGY : sous presse

Slowing Of The EEG In Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder

Maria Livia Fantini, MD,¹⁻² Jean-François Gagnon, MPs,¹⁻³ Dominique Petit, PhD,¹ Sylvie Rompré, PSGT,¹ Anne Décary, PhD,¹⁻² Julie Carrier, PhD,¹⁻⁴ Jacques Montplaisir, MD, PhD, CRCPC¹⁻²

¹Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Canada

²Département de Psychiatrie, Université de Montréal, Canada

³Centre de Neurosciences de la cognition, Université du Québec à Montréal, Canada

⁴Département de Psychologie, Université de Montréal, Canada

(Title: 48 characters; Abstract: 198 words; Text: 3176 words.)

(References: 79; Table: 1; Figures: 3.)

ANNALS OF NEUROLOGY : in press

Running head: Quantitative EEG in RBD

Address for correspondence and reprint requests:

Jacques Montplaisir, MD, PhD, CRCPC
Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400 boul. Gouin Ouest
Montréal, Québec, Canada
H4J 1C5
Phone: (514) 338-2693
Fax: (514) 338-2531
E-mail: [REDACTED]

Abstract

REM sleep behavior disorder (RBD) is characterized by a loss of atonia and an increase in phasic muscle activity during REM sleep, leading to complex nocturnal motor behaviors. Brainstem structures responsible for the pathogenesis of RBD are also implicated in cortical activation. To verify the hypothesis that EEG activation will be impaired in RBD, quantitative analyses of waking and REM sleep EEG were performed in fifteen idiopathic RBD patients and fifteen age and sex-matched healthy subjects. During wakefulness, RBD patients showed a considerably higher theta power in frontal, temporal and occipital regions with a lower beta power in the occipital region. The dominant occipital frequency was significantly lower in RBD. During REM sleep, beta power in the occipital region was lower in RBD. This study shows for the first time an impaired cortical activation during both wakefulness and REM sleep in idiopathic RBD, despite an absence of changes on sleep architecture compared to controls. EEG slowing in these patients may represent an early sign of central nervous system dysfunction, perhaps paralleled by subclinical cognitive deficits. The topographical distribution of EEG slowing and possible pathophysiological mechanisms are discussed in light of the known association between RBD and neurodegenerative disorders.

Introduction

REM sleep behavior disorder (RBD) is a condition characterized by a loss of REM sleep muscle atonia and an increase of phasic muscular activity during REM sleep.¹ Patients exhibit complex and potentially harmful nocturnal motor behaviors, usually associated with dream mentation, that can result in injuries to themselves or their bedpartner.² RBD affects mainly older men and may occur alone (idiopathic form) or in association with a variety of neurological disorders.²⁻⁵ In particular, RBD has been found to be strongly associated with a category of neurodegenerative diseases called synucleinopathies,⁶ that include Parkinson's disease (PD),⁷⁻¹⁰ dementia with Lewy bodies (DLB)¹¹⁻¹⁴ and multiple system atrophy (MSA).¹⁵⁻¹⁷

The pathogenesis of RBD is unclear. Evidences of an involvement of several brainstem structures mainly located into the pons, that include the ventral mesopontine junction, the pedunculopontine nucleus (PPN), the laterodorsal tegmental nucleus (LDTN), the locus coeruleus (LC) and the peri-LC area, come from animal models¹⁸⁻¹⁹ and from neuropathological observations in humans.²⁰⁻²³ Recently, it has been suggested that a dopaminergic (DA) striatal impairment may be implicated in the pathogenesis of RBD.^{9,24} Indeed, brain imaging studies have shown a decreased nigro-striatal DA innervation²⁵ and a reduced pre-synaptic DA transporter binding in the striatum²⁶ in patients with idiopathic RBD. Some of these structures, namely the PPN region and the LC which represent also the largest clusters of cholinergic and noradrenergic neurons within the brainstem reticular formation respectively,²⁷ are known to play a role in

arousal, cortical activation and cognitive functions.²⁸⁻³² A modulatory role of the DA system in behavioral arousal and alertness has also been documented^{27,33-35}

To date, no study has assessed the cortical activity in RBD patients. The aim of this investigation was to perform a quantitative analysis of EEG during wakefulness and REM sleep in idiopathic RBD patients, in order to test the hypothesis that cortical activation will be impaired, as a result of a dysfunction of subcortical activating systems.

Methods

Subjects

Fifteen patients (10 men and 5 women; mean age: 66.2 ± 5.0 years) with polysomnographically confirmed idiopathic RBD and fifteen age and sex-matched healthy control subjects without any clinical evidence of sleep disorder (10 men and 5 women; mean age: 65.7 ± 6.6 years) were studied. Patients had a mean duration of clinical symptoms of 7.3 ± 4.2 years). They underwent a standard neurologic examination before the polysomnographic (PSG) recording to rule out the presence of neurologic abnormalities including signs of neurodegenerative disease. In particular, RBD patients received specific measures of extrapyramidal dysfunction, as the motor scale (section III) of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS),³⁶ in order to exclude concomitant signs of parkinsonism (mean score: 2 ± 2.8). Seven of the patients had a neuroimaging study (2 CT SCAN and 5 MRI) which was normal in 4 cases and showed non specific lesions such as a single lacunar lesion in the white matter (in two cases) and a mild cortical atrophy (in one case). In both patients and control

subjects, the presence of affective disorders or dementia was ruled out according to the corresponding DSM-IV criteria.³⁷ A history of significant head trauma, seizures, encephalopathy of all etiologies, cerebrovascular disease, severe diabetes, and the presence of sleep disorders like obstructive sleep apnea syndrome, narcolepsy or RLS were also exclusion criteria. The presence of periodic leg movements during sleep (PLMS) did not constitute an exclusion criterion since an excessive number of PLMS is observed in a majority of patients with idiopathic RBD.³⁸ Twelve out of 15 RBD patients had a PLMS index >10 and the PLMS index for the whole group was 26.7 ± 15.8 . Both the RBD patients and control subjects were free from psychotropic medications for at least two weeks prior to the recording. The protocol was approved by the hospital ethics committee and subjects gave written informed consent.

EEG recordings and scoring.

Subjects underwent one night of PSG recording in the sleep laboratory. Sleep was recorded and scored according to a modified version of Rechtschaffen and Kales' method.³⁹ In fact, for both groups, REM sleep was scored without the chin electromyogram (EMG) criterion, allowing the presence of muscular tone during REM sleep. The percentage of REM sleep atonia and that of phasic EMG activity has nonetheless been calculated. All REM sleep measures have been performed according to a method described elsewhere.^{10,38,40} Several PSG variables were measured namely sleep latency (SL), total sleep time (TST), sleep efficacy (SE) and percentage of stages 1, 2, slow-wave sleep (SWS) and REM sleep. SE represented the percentage of time spent asleep over the total recording time from sleep onset to the last awakening. Beside the

standard leads recommended to evaluate sleep stages (left and right electro-oculograms, chin EMG and C3/A2), the recording montage included the following leads with an average reference to perform spectral analysis: F3, F4, C3, C4, P3, P4, T3, T4, O1 and O2. Recording of oral and nasal airflow, thoracic and abdominal movements and oxymetry was performed to rule out apneas and hypopneas. None of the patients had a respiratory disturbance index (RDI = apneas and hypopneas) greater than 10 (mean RDI: 2.0 ± 2.8). Surface EMG of the right and left anterior tibialis muscles was recorded to document PLMS. Electrocardiogram was recorded from a standard D1 lead. Microarousals (MA) were scored on the C3-A2 EEG lead, using the ASDA criteria⁴¹ and the index of MA (number per hour of sleep) was calculated.

EEG spectral analysis:

A 16-channel Grass polygraph (amplifier gain $7.5\mu\text{V}/\text{mm}$, bandpass 0.3-100 Hz) was used to amplify the signals which were relayed to a computer where they were digitized at a sampling rate of 256 Hz. Power spectral analyses by fast Fourier transforms were performed on artifact-free sections (96 s in total) of awake and of tonic REM sleep EEGs. The awake EEG was recorded for 10 minutes while subjects were lying in bed with eyes closed in the morning following the night recording. To prevent drowsiness, subjects were asked to open their eyes periodically or when slow rolling eye movements (sign of sleepiness) were noted. The samples of REM sleep were visually selected in the following manner: the first artifact-free sections clearly positioned between two bursts of REMs were visually selected from the first, middle and last REM sleep periods. EEG sections concurrent with PLMS were carefully excluded from analysis since changes in

EEG activity have been described in association with PLMS, namely an increase in either alpha or theta and delta power following the onset of PLMS.⁴² A commercial software package (Harmonie 5.1) computed fast Fourier transforms on 4 second mini-epochs with a cosine window tapering yielding a spectral resolution of 0.25 Hz.

Absolute EEG power was calculated from each of the 10 leads during both wakefulness and REM sleep. The possibility of interhemispheric asymmetry was assessed by the $(\text{Left} - \text{Right}) / (\text{Left} + \text{Right})$ ratio for homologous pairs of electrodes. Since no significant asymmetry in total activity was found in any region, homologous leads were pooled together and five cortical regions were considered: frontal, central, parietal, temporal and occipital. Five frequency bands, namely delta (0.75 – 4.0 Hz), theta (4.0 – 8.0 Hz), alpha (8.0 – 13.0 Hz), beta1 (13.0 – 22.0 Hz) and beta2 (22.0-32.0 Hz), were defined. Since it was observed that, in the awake EEG, between-group differences in absolute power were essentially restricted to two bands, namely theta and beta2, with smaller or negligible modifications in the other bands, the ratio of the power in theta over beta2 (TH/BE2) was calculated as a specific index of cortical slowing that could possibly differentiate RBD patients from controls. Finally, the dominant occipital frequency (DOF) during wakefulness was determined for both groups.

Statistical analyses

Student's t-tests were performed to evaluate between-group differences in the PSG variables and significance level was set at $p < 0.05$. Between-group differences on absolute power in the five frequency bands for the five cortical regions were assessed for

each state by a three-way ANOVA with Group as an independent factor and Band and Region as repeated measures. Huynh-Feldt corrections for sphericity were applied to all repeated measure analyses. Between-group differences on the TH/BE2 ratio were assessed statistically by a three-way ANOVA with two independent factors (Group and Gender) and one repeated measure (Region). Post-hoc analyses were done using the Tuckey HSD test. A Mann-Whitney U test was performed to assess between-group differences in the dominant occipital frequency (DOF) during wakefulness. Before statistical analyses, a log transformation was done on power values in the five frequency bands and on the TH/BE2 ratio to normalize data distribution. Finally, the relationship between the EEG slowing, as measured by the TH/BE2 ratio, and age, clinical (symptoms frequency and intensity, disease duration) and polysomnographic (percentage of atonia and phasic EMG activity) indices of RBD severity was assessed by Pearson product moment correlation tests.

Results

1. Sleep architecture

Polysomnographic variables are shown in Table 1. No between-group difference was found on sleep architecture, namely SL, TST, SE and percentages of stage 1, stage 2, SWS and REM sleep. The two groups did not statistically differ on MA index either.

Insert table 1 approximately here

2. Spectral analysis in Wakefulness

2a. EEG power

A significant Group by Band by Region interaction ($F(16,448) = 2.19$; $p = 0.024$; $\epsilon = 0.55$) was found for EEG power in wakefulness. Simple interaction effects were all significant at $p < 0.02$ for every region. Simple main effects revealed that idiopathic RBD patients had a higher theta power in frontal ($p = 0.005$), temporal, ($p = 0.001$) and occipital ($p = 0.024$) regions compared to controls. A similar trend was observed in central ($p = 0.06$) and in parietal ($p = 0.1$) regions. In addition, compared to controls, RBD patients showed a lower spectral power in beta2 ($p = 0.034$) and a trend for a lower beta1 power ($p = 0.1$) in the occipital region. Figure 1 illustrates the log-transformed absolute power of the five bands for each cortical region during wakefulness. In the RBD group, an overall higher theta and a lower beta2 power are observable in every cortical region.

Insert figure 1 approximately here

2b. Theta/Beta2 ratio

The three-way ANOVA showed a main effect for Group ($F(1,26) = 9.07$; $p = 0.006$) and for Region, ($F(4,104)$; $p < 0.0001$; $\epsilon = 0.99$), indicating a higher TH/BE2 ratio in the RBD group and an overall higher ratio in the occipital region. A main effect for Gender was also found ($F(1,26) = 6.88$; $p = 0.014$), indicating that men, in general, have higher value of TH/BE2 ratio than women. A strong trend for an interaction between Group and

Gender was observed ($p = 0.057$), suggesting that men with RBD have a higher TH/BE2 ratio than that of women with RBD or male or female controls. This is clearly shown in figure 2.

Insert figure 2 approximately here

Three patients presented the highest values of the TH/BE2 ratio in all regions. However, these three patients did not differ drastically from the other patients on clinical characteristics of the disorder, namely duration of illness, frequency or intensity of the clinical symptomatology, REM sleep variables such as percentage of atonia and phasic EMG activity, or age. No correlation was found either in the entire RBD group between these variables and the TH/BE2 ratio.

2c. Dominant occipital frequency

The mean DOF during wakefulness was 8.6 ± 1.0 Hz in the RBD patients and 9.2 ± 0.7 Hz in normal controls; this between-group difference was significant ($U = 63.5$; $p = 0.042$). Moreover, when only men were considered, the mean DOF of RBD patients was 8.3 ± 0.9 Hz, 1 Hz below the value of normal controls (9.3 ± 0.6 Hz; $U = 18.5$; $p = 0.017$). Of interest, four idiopathic RBD male patients, including the three identified as having the highest TH/BE2 ratio, presented a DOF value below 8 Hz, thus in the theta range. Nonetheless, the value of the DOF was reduced in the majority of RBD patients. In fact, as shown in figure 3, the mean power spectrum of the RBD group appears to be shifted toward slower frequencies compared to that of the control group.

Insert figure 3 approximately here

3. Spectral analysis in REM sleep

A significant Group by Band by Region interaction ($F(16,448) = 3.05, p < 0.0001, \epsilon = 0.68$) was found for REM sleep. Simple interaction effects (Group by Region) were significant at $p < 0.03$ for all bands except theta. Simple main effects revealed that, compared to controls, idiopathic RBD patients had a lower spectral power in beta1 ($p = 0.044$) and a similar trend in beta2 ($p = 0.068$), both in the occipital region, with no between-group difference for the remaining bands.

Discussion

RBD has been traditionally considered as a parasomnia caused by a motor dysfunction occurring only during REM sleep. The results of the present study show, however, that patients with idiopathic RBD may also present an impairment of cortical activity during both REM sleep (lower beta power) and wakefulness (lower beta and higher theta power).

One may argue that the elevated theta power observed in RBD could be a consequence of the parasomnia-related sleep disruption, since an increase of theta power (associated with an increase of beta power) has been demonstrated in normal healthy subjects undergoing sleep deprivation.⁴³⁻⁴⁵ However, since no between-group differences in sleep

architecture variables, including TST, SE and MA index, were observed during prior nocturnal PSG and a lower (rather than higher) beta power was obtained in the RBD group, the hypothesis of sleep deprivation seems unlikely.

Changes in waking EEG activity reported here in RBD are similar to those observed in association with Alzheimer's disease (AD)^{46,47} and, to a lesser degree, in normal aging.⁴⁸ In particular, an increase of theta activity has been reported in the initial stages of dementia, representing a sensitive index of early cognitive deterioration.^{49,50} Slowing of the dominant occipital alpha rhythm is also observed in several neurodegenerative diseases, as AD,^{51,52} PD,^{53,54} DLB.^{55,56} On the other hand, fast activities appear to be correlated with cognitive performance in normal elderly population⁵⁷ and isolated decrease of beta activity was indeed found to be associated with early signs of intellectual loss.⁵⁸ Similarly, the diffuse slowing of the EEG observed in full-blown neurodegenerative diseases such as AD,⁵⁹⁻⁶¹ DLB,⁵⁵ PSP,⁶² and PD with dementia^{53,54} appears to be closely related to cognitive deterioration. In AD, this diffuse EEG slowing had been also shown to occur in both wakefulness and REM sleep.⁶³

As mentioned, RBD is often associated with, but may precede by many years,^{7,12-16} neurodegenerative disorders featuring a cognitive impairment. However, very few data concerning the long term evolution of idiopathic RBD are available. It may be postulated that the EEG slowing observed in idiopathic RBD patients, and expressed by an increase of TH/BE2 ratio, would represent a very early sign of a central nervous

system dysfunction, perhaps paralleled by subtle cognitive losses, that could eventually evolve toward a more severe impairment.

Cognitive functions appeared to be preserved in our RBD population, as assessed by a standard clinical evaluation. It must be pointed out that none of the patients (or their relatives for them) reported any sign of cognitive decline at the time of the study. In addition, six male patients, including two of the three patients with the more severely affected EEG, underwent a Mini Mental State Examination (MMSE),⁶⁴ which was in all cases higher than 28 (mean score: 29.16 ± 0.89). However, two RBD patients with normal MMSE score underwent an extensive neuropsychological evaluation that revealed an impairment in visuo-spatial planning and a deficit in the recall of both a visuo-constructive task and verbal material. These results are in agreement with a previous neuropsychological study performed in RBD patients of non-specified etiology.⁶⁵ Similar deficits, although more severe, are observed in demented patients, including those with DLB^{66,67} and PD,⁶⁸ as well as in PD patients without dementia.⁶⁹ Therefore, neuropsychological studies of idiopathic RBD patients, that include a detailed assessment of cognitive functions known to be impaired in the aforementioned disorders are particularly needed. In addition, the present results suggest that eventual correlation studies between cognitive and EEG measures should be performed for men and women separately.

The idiopathic RBD patients showing the highest values of TH/BE2 ratio may represent a distinct subgroup of patients who are more likely to eventually develop a degenerative

dementia. Alternatively, the distribution of the TH/BE2 ratio values may reflect a neurodegenerative process unique to RBD at different stages of evolution. The lack of correlation between the ratio values and disease duration and clinical severity speaks more in favor of the first hypothesis than of the second. One has to keep in mind that these subjective variables are difficult to establish with any precision. However, the objective measures such as percentages of muscle atonia or of phasic EMG activity during REM sleep, also failed to correlate with EEG slowing. A longitudinal assessment of the EEG, cognitive and neurological profile in idiopathic RBD will help to clarify this issue.

The existence of a striking male predominance in RBD is well known.³ This study shows that RBD also seems to affect the cortical activity much more severely in men than in women. We cannot offer a proper explanation for this observation, except to relate this phenomenon to the sex differences frequently observed in EEG during wakefulness⁷⁰ and sleep.⁷¹ Whether women with RBD would be less likely than men to eventually develop a degenerative dementia still remains to be ascertained.

The impairment of cortical activity observed in idiopathic RBD patients was particularly evident in the occipital region during both wakefulness and REM sleep. An impairment of frontal and temporal regions was also observed only during wakefulness.

Interestingly, this topographical distribution of EEG changes is reminiscent of the perfusion and metabolic impairment pattern observed in DLB⁷²⁻⁷⁴ and, to some extent, in PD.⁷⁵⁻⁷⁷

The pathogenesis of idiopathic RBD has been variously attributed to a dysfunction of the LC, the PPN region or nigrostriatal systems. Some of the main EEG features in RBD, such as the increase in theta power and the shift of the power spectrum toward slower frequencies in the occipital region, were found only during wakefulness. The noradrenergic neurons of LC, maximally discharging during wakefulness and virtually silent during REM sleep,⁷⁸ are known to be implicated in the modulation of cortical activation during wakefulness,³¹ through their widespread projections to the forebrain and cortex.²⁷ Their impairment could contribute to the increase of theta power observed during wakefulness in RBD patients. Midbrain dopaminergic neurons originating from both the substantia nigra and the ventral tegmental area, through projections to the neostriatum, the basal forebrain and the frontal cortex, are thought to be implicated in behavioral arousal and alertness mechanisms.²⁷ Thus, a nigrostriatal dopaminergic impairment could also play a role in the EEG slowing observed during wakefulness in RBD patients. Finally, the decrease of beta power during both wakefulness and REM sleep might be ascribed to a dysfunction of the PPN region, since this cholinergic system appears to be involved in EEG activation in both wakefulness and REM sleep.^{26,79} The pathophysiological mechanism of the impaired cortical activation in idiopathic RBD patients deserves further investigation.

Acknowledgments

This research was supported by a Government of Canada Award (fellowship to MFL) and by the Canadian Institutes of Health Research (grant to JM). The authors are truly grateful to Jean Paquet, PhD, for his precious contribution in statistical analysis.

References

1. Mahowald MW, Schenck CH. REM sleep parasomnias. In: Kryger M H, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine, 3rd ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company; 2000: 724-741.
2. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000;123:331-339.
3. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep* 2002;25:120-138.
4. Schenck CH, Hurwitz TD, Mahowald MW. REM sleep behaviour disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the world literature. *Sleep Res* 1993;2:224-231.
5. Sforza E, Krieger J, Petiau C. REM sleep behavior disorder: clinical and physiopathological findings. *Sleep Medicine Reviews* 1997;1:57-69.
6. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ et al. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001;16:622-630.

7. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology* 1996;46:388-393.
8. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:526-529.
9. Gagnon JF, Montplaisir J, Bédard MA. Les troubles du sommeil paradoxal dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158:135-152.
10. Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585-589.
11. McKeith IG, Perry EK, Perry RH. for the Consortium on Dementia with Lewy Bodies. Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. *Neurology* 1999;53:902-905.
12. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ et al. REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology* 1998;51:363-370.
13. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE et al. REM sleep behavior disorder and dementia: cognitive difference when compared with AD. *Neurology* 1999;52:951-957.
14. Turner RS, Chervin RD, Frey KA et al. Probable diffuse Lewy body disease presenting as REM sleep behavior disorder. *Neurology* 1997;49:523-527.
15. Tison F, Wenning GK, Quinn NP, Smith SJM. REM sleep behaviour disorder as the presenting symptom of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:379-380.

16. Plazzi G, Corsini R, Provini F et al. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology* 1997;48:1094-1097.
17. Tachibana N, Kimura K, Kitajima K et al. REM sleep motor dysfunction in multiple system atrophy: with special emphasis on sleep talk as its early clinical manifestation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:678-681.
18. Jouvet M, Delorme F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *C R Soc Biol* 1965;159:895-899.
19. Hendricks JC, Morrison AR, Mann GL. Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. *Brain Res* 1982;239:81-105.
20. Uchiyama M, Isse K, Tanaka K et al. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology* 1995;45:709-712.
21. Schenck CH, Garcia-Rill E, Skinner RD et al. A case of REM sleep behavior disorder with autopsy-confirmed Alzheimer's disease: post-mortem brain stem histochemical analyses. *Biol Psychiatry* 1996;40:422-425.
22. Turner RS, D'Amato CJ, Chervin RD, Blaivas M. The pathology of REM sleep behavior disorder with comorbid Lewy body dementia. *Neurology* 2000;55:1730-1732.
23. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology* 2000;55:281-288.
24. Rye DB. Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep* 1997;20(9):757-788.
25. Albin RL, Koeppe RA, Chervin RD et al. Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2000;55:1410-1412.

26. Eisensehr I, Linke R, Noachtar S et al. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 2000;123:1155-1160.
27. Jones BE. Basic mechanisms of sleep-wake states. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*, 3th edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company: 2000:134-154.
28. Kleiner S, Bringmann A. Nucleus basalis magnocellularis and pedunculopontine tegmental nucleus: control of the slow EEG waves in rats. *Arch Ital Biol* 1996;134:153-167.
29. Steckler T, Inglis W, Winn P, Sahgal A. The pedunculopontine tegmental nucleus: a role in cognitive processes? *Brain Res Rev*;1994;19:298-318.
30. Winn P. Frontal syndrome as a consequence of lesions in the pedunculopontine tegmental nucleus: a short theoretical review. *Brain Res Bull* 1998;47:551-563.
31. Berridge CW, Page ME, Valentino RJ, Foote SL. Effects of locus coeruleus inactivation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus. *Neuroscience* 1993;55:381-393.
32. Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatry* 1999;46:1309-1320.
33. Dringenberg HC, Vanderwolf CH. Involvement of direct and indirect pathways in electrocorticographic activation. *Neurosci Biobehav Rev* 1998;22:243-257.
34. Wisor JP, Nishino S, Sora I et al. Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *J Neurosci.* 2001;21:1787-1794.
35. Rye DB, Jankovic J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state

- from an unlikely source: PD. *Neurology* 2002;58:341-346.
36. Fahn S, Elton RL, and Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent developments in Parkinson's disease*, vol.2. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information, 1987:153-164.
 37. American Psychiatric Association. DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
 38. Fantini ML, Michaud M, Gosselin N et al. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology* 2002;59:1889-1894.
 39. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in human subjects. Los Angeles: Brain Information Service, Brain Research Institute, UCLA, 1968.
 40. Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology* 1992;42:1371-1374.
 41. American Sleep Disorders association. EEG arousal: scoring rules and examples. *Sleep* 1992; 15:174-184.
 42. Sforza E, Nicolas A, Lavigne G et al. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology* 1999;52:786-791.
 43. Cajochen C, Brunner DP, Krauchi K et al. Power density in theta/alpha frequencies of the waking EEG progressively increases during sustained wakefulness. *Sleep*

- 1995;18:890-894.
44. Dumont M, Macchi MM, Carrier J et al. Time course of the narrow frequency bands in the waking EEG during sleep deprivation. *Neuroreport* 1999;10:403-407.
 45. Corsi-Cabrera M, Ramos J, Arce C et al. Changes in the waking EEG as a consequence of sleep and sleep deprivation. *Sleep* 1992;15:550-555.
 46. Coben LA, Danziger W, Storandt M. A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: changes at 1 year and at 2.5 years. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;61:101-112.
 47. Ihl R, Maurer K, Dierks L, Perisic I. Staging in dementia of the Alzheimer type: topography of electrical brain activity reflects the severity of the disease. *Psychiatry Res.* 1989;29:399-401.
 48. Dustman RE, Shearer DE, Emmerson RY. EEG and event-related potentials in normal aging. *Prog Neurobiol* 1993;41:369-401.
 49. Penttila M, Partanen JV, Soininen H, Riekkinen PJ. Quantitative analysis of occipital EEG in different stages of Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;60:1-6.
 50. Prichep LS, John ER, Ferris SH et al. Quantitative EEG correlates of cognitive deterioration in the elderly. *Neurobiol Aging* 1994;15:85-90.
 51. Prinz PN, Vitaliano PP, Vitiello MV et al. Sleep, EEG and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiol Aging* 1982;3:361-370.
 52. Soininen H, Partanen JV, Puranen M, Riekkinen PJ. EEG and computed tomography in the investigation of patients with senile dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:711-714.

53. Neufeld MY, Inzelberg R, Korczyn AD. EEG in demented and non-demented parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand* 1988;78:1-5.
54. Soikkeli R, Partanen J, Soininen H et al. Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;79:159-165.
55. Briel RCG, McKeith IG, Barker WA et al. EEG findings in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:401-403.
56. Barber PA, Varma AR, Lloyd JJ et al. The electroencephalogram in dementia with Lewy bodies. *Acta Neurol Scand* 2000;101:53-56.
57. Patterson MB, Gluck H, Mack JL. EEG activity in the 13-15 Hz band correlates with intelligence in healthy elderly women. *Int J Neurosci* 1983;20:161-171.
58. Williamson PC, Merskey H, Morrison S et al. Quantitative electroencephalographic correlates of cognitive decline in normal elderly subjects. *Arch Neurol* 1990;47:1185-1188.
59. Petit D, Montplaisir J, Riekkinen SMP et al. Electrophysiological tests. In: Gauthier S, editor. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. 2nd edition. London, Martin Dunitz Ltd 1999: 133-154.
60. Rae-Grant A, Blume W, Lau C et al. The electroencephalogram in Alzheimer-type dementia: a sequential study correlating the electroencephalogram with psychometric and quantitative pathologic data. *Arch Neurol* 1987;44:50-54.
61. Primavera A, Novello P, Finocchi C et al. Correlation between mini-mental state examination and quantitative electroencephalography in senile dementia of Alzheimer type. *Neuropsychobiology* 1990;23(2):74-78.
62. Montplaisir J, Petit D, Décary A et al. Sleep and quantitative EEG in patients with

- progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1997;49:999-1003.
63. Petit D, Montplaisir J, Lorrain D, Gauthier S. Spectral analysis of the rapid eye movement sleep electroencephalogram in right and left temporal regions: a biological marker of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1992;32:172-176.
64. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975;12:189-198.
65. Cox S., Gail R, Hawkins J et al. Neuropsychological data in 34 patients with REM sleep behavior disorder (RBD). *Sleep Res* 1990;19:206.
66. Mori E, Shimomura T, Fujimori M et al. Visuo-perceptual impairment in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2000;57:489-493.
67. Simard M, van Reekum R, Cohen T. A review of the cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:425-450.
68. Sahakian BJ, Morris RG, Evenden JL et al. A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer – type dementia and Parkinson's disease. *Brain* 1988;111:695-718.
69. Ogden J, Growdon J, Corkin S. Deficit on visuospatial tests involving forward planning in high functioning parkinsonians. *Neuropsychiat Neuropsychol Behav Neurol* 1990;3:125-139.
70. Brenner RP, Ulrich RF, Reynolds CF III. EEG spectral findings in healthy, elderly men and women: sex differences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;94:1-5.

71. Carrier J, Land S, Buysse DJ et al. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology* 2001;38:232-242.
72. Ishii K, Imamura T, Sasaki M et al. Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;51:125-130.
73. Minoshima S, Foster NL, Sima AA et al. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 2001;50:358-365.
74. Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A et al. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 2001;56:643-649.
75. Eberling JL, Richardson BC, Reed BR et al. Cortical glucose metabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurobiol Aging* 1994;15:329-335.
76. Vander Borgh T, Minoshima S, Giordani B et al. Cerebral metabolic differences in Parkinson's and Alzheimer's diseases matched for dementia severity. *J Nucl Med* 1997;38:797-802.
77. Bohnen NI, Minoshima S, Giordani B et al. Motor correlates of occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurology* 1999;52:541-546.
78. Steriade M, McCarley RW. *Brainstem control of wakefulness and sleep*. New York, NY: Plenum Press, 1990.
79. Steriade M, Datta S, Pare D et al. Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *J Neurosci*. 1990;10:2541-2559.

Table 1. Polysomnographic characteristics of patients with RBD and control subjects

	RBD patients n = 15	Control subjects n = 15	p
Sleep latency (min.)	37.2 ± 11.5	20.0 ± 3.8	ns
Total sleep time (min.)	350.8 ± 18.7	366.2 ± 16.3	ns
Sleep efficiency (%)	78.3 ± 3.1	77.9 ± 2.9	ns
% Stage 1 sleep	13.6 ± 2.0	15.0 ± 1.6	ns
% Stage 2 sleep	61.5 ± 2.6	61.9 ± 1.5	ns
% SWS	8.1 ± 1.6	4.3 ± 1.2	ns
% Stage REM sleep	16.9 ± 1.9	18.8 ± 1.4	ns
Microarousal index	10.1 ± 1.7	12.2 ± 1.5	ns

RBD: REM sleep behavior disorder;

SWS: slow-wave sleep;

Data expressed as mean ± standard error of mean (SEM)

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Log-transformed absolute EEG power in five frequency bands, for five cortical regions, during wakefulness in control subjects (black bars) and in RBD patients (gray bars). RBD = REM sleep behavior disorder.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Figure 2. Log-transformed values of TH/BE2 ratio for five cortical regions, during wakefulness, in male control subjects (black bars), female control subjects (white bars), male RBD patients (gray bars) and female RBD patients (hatched bars). RBD = REM sleep behavior disorder.

Figure 3. Log-transformed power spectrum in the occipital region for control subjects (continuous line) and RBD patients (dotted line).

Figure 1

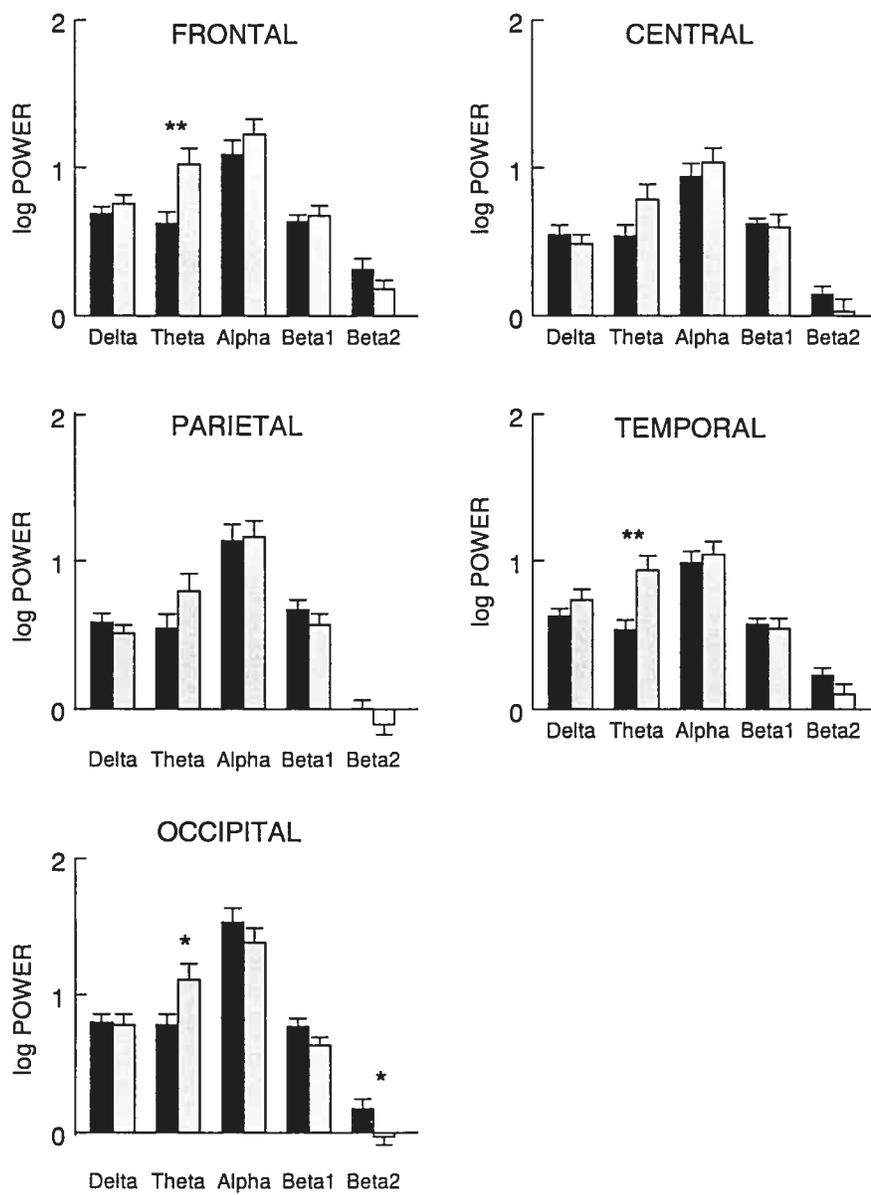


Figure 2

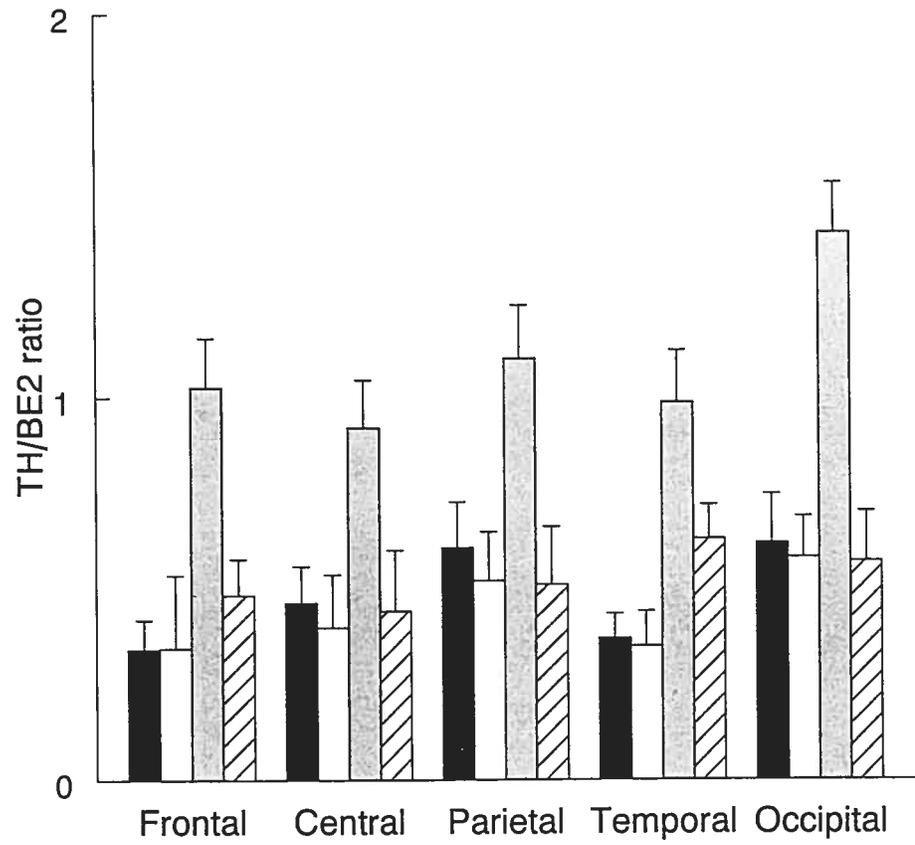
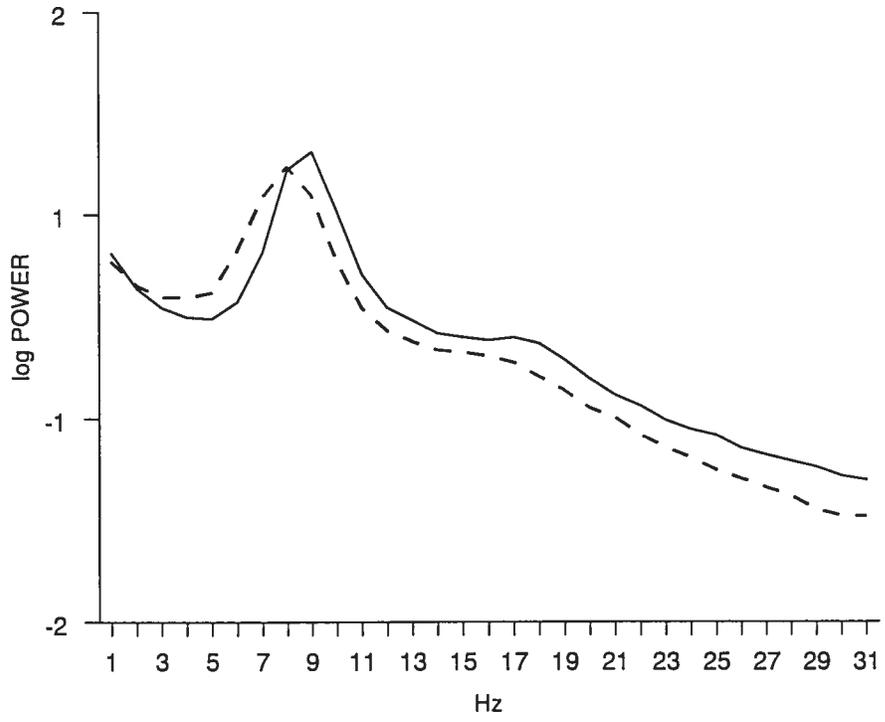


Figure 3



5 DISCUSSION

Le TCSP est traditionnellement compris dans la catégorie des parasomnies. Selon l'ASDA, il s'agit de phénomènes physiques indésirables survenant de façon épisodique pendant le sommeil, qui ne sont pas causés par une anomalie des mécanismes responsables des états de sommeil ou d'éveil *per se*. Cependant, notre étude a montré pour la première fois que le TCSP est une condition associée à un ralentissement de l'activité cérébrale à l'éveil ainsi qu'au cours du sommeil. À l'éveil, ce ralentissement était caractérisé par la présence d'une puissance spectrale plus élevée dans la bande thêta (4-8 Hz), notamment dans les régions frontales, temporales et occipitales et par une puissance plus faible des activités de type bêta2 (22-32 Hz) dans la région occipitale, en comparaison avec les sujets contrôles. En SP, une puissance spectrale plus basse dans la bande bêta1 (13-22 Hz) et une tendance à une puissance plus basse dans la bande bêta2 ont été également observées dans les régions occipitales chez les patients avec TCSP.

5.1 Ralentissement de l'EEG : effet d'une privation de sommeil ?

Chez les patients avec TCSP, la survenue des épisodes cliniques pendant la nuit pourrait entraîner une fragmentation du sommeil et particulièrement du SP. Les anomalies de l'EEG observées chez ces patients pourraient donc résulter d'une privation de sommeil associée au TCSP et causant de la somnolence le matin.

En fait, chez des volontaires sains soumis à une privation de sommeil expérimentale, une augmentation progressive de la puissance dans la bande thêta, principalement dans les

dérivations frontales et centrales, a été observée en relation avec l'augmentation de la fatigue subjective et la quantité de veille préalable (Cajochen *et al.*, 1995; Aeschbach *et al.*, 1997; Dumont *et al.*, 1999) L'activité dans la bande thêta semble sujette à la fois à des mécanismes de type homéostatique, reflétés par l'augmentation de type linéaire de sa puissance au cours d'une privation de sommeil, et à une modulation de type circadienne (Aeschbach *et al.*, 1997; Dumont *et al.*, 1999). De plus, une augmentation de la puissance dans la bande bêta à l'EEG d'éveil, effectué avec les yeux tant ouverts que fermés, a été notée après une période de privation de sommeil (Corsi-Cabrera *et al.*, 1992; Dumont *et al.*, 1999). En particulier, dans une étude visant à évaluer le décours temporel de la puissance spectrale de l'EEG au cours d'une privation de sommeil de 38 heures, l'augmentation de la puissance dans la bande bêta (18-24.75 Hz) précédait celle dans la bande thêta et accompagnait de plus près le décours temporel de la somnolence (Dumont *et al.*, 1999). L'augmentation dans la puissance des activités rapides a été interprétée à la fois comme le résultat d'une augmentation de l'activité musculaire des muscles cranio-faciaux, liée à l'effort du sujet pour garder les yeux ouverts (lorsque l'EEG d'éveil était effectué en cette condition) ou comme un effort attentionnel soutenu du sujet pour rester éveillé (Dumont *et al.*, 1999; Lorenzo *et al.*, 1995).

Dans notre étude, tel que montré par le tableau I, aucune différence dans les variables de sommeil, incluant le temps total de sommeil, l'efficacité de sommeil, les pourcentages de stade 1, stade 2, SLP et SP, n'a été observée à l'enregistrement PSG précédant l'EEG d'éveil, entre le groupe TCSP et celui de contrôle. Ces résultats suggèrent l'absence d'une condition de privation de sommeil chez les patients avec TCSP. Par ailleurs, il a

été déjà observé que le TCSP, en absence d'autres conditions neurologiques associées, est rarement accompagné de somnolence au cours de la journée, rapportée subjectivement par les patients ou mesurée par le Test Itératif du Délai d'Endormissement (TIDE) (Schenck et Mahowald, 1990; Schenck et Mahowald, 2002). De plus, l'efficacité de sommeil mesurée en laboratoire, i.e. le ratio entre le temps passé en sommeil sur le temps total alloué pour dormir, n'est pas diminuée chez ces patients. Au contraire, un pourcentage élevé du sommeil lent profond a été rapporté à plusieurs reprises chez les sujets atteints de TCSP (Schenck *et al.*, 1993; Olson *et al.*, 2000; Iranzo et Santamaria, 1998) ainsi qu'un nombre faible de micro-éveils associés aux MPJS (Fantini *et al.*, 2002b). De plus, un dysfonctionnement du système nerveux autonome a été mis en évidence dans le TCSP (Ferini *et al.*, 1996), ce qui serait à l'origine de l'absence de signes d'activation autonome, notamment de tachycardie au cours des épisodes cliniques caractérisés, le plus souvent, par des comportements violents associés à des rêves à caractère fortement émotif. Ces patients montrent également une activation cardiaque plus faible en réponse aux MPJS, comparativement aux patients souffrant de SIME (Fantini *et al.*, 2002b). L'ensemble de ces observations, en plus de la constatation que les patients avec TCSP ne se réveillent pas lors de la plupart de leurs épisodes cliniques (Mahowald et Schenck, 2000), suggère l'existence d'une atteinte possible des mécanismes d'activation corticale et autonome en réponse aux stimuli internes. Cela pourrait avoir paradoxalement une sorte d'effet protecteur sur le sommeil.

Les données concernant les variables PSG dans notre étude supportent cette hypothèse.

Leur importance est à souligner, car il s'agit de la première étude comparant

l'architecture de sommeil des patients atteints de TCSP idiopathique avec celle d'un groupe de sujets de contrôle.

Enfin, la baisse de la puissance spectrale dans les activités rapides (bêta2 et en moindre degré bêta1) chez les patients avec TCSP est contraire aux résultats obtenus en condition expérimentale de privation de sommeil.

5.2 Ralentissement de l'EEG : dysfonction d'un système activateur?

L'augmentation de la puissance des activités lentes, notamment dans la bande thêta, et le ralentissement de la fréquence occipitale dominante, observés à l'éveil chez les patients atteints de TCSP, sont l'expression d'un trouble de l'activation corticale. L'atteinte d'une ou de plusieurs structures impliquées dans la pathophysiologie du TCSP pourrait causer une diminution des influences activatrices sur le cortex à l'éveil et en SP.

En particulier, un dysfonctionnement du LC, en vertu de ses relations neuroanatomiques et de son rôle dans la modulation des mécanismes d'éveil, pourrait expliquer le ralentissement de l'activité électrique cérébrale observé à l'éveil. Une atteinte de cette structure priverait le cortex d'une source importante d'activation produite par ses projections noradrénergiques diffuses et indirectement par d'autres structures activatrices qui sont modulées par des afférences noradrénergiques. Par contre, l'activité électrophysiologique du LC est minimale ou nulle au cours du SP normal et l'activation corticale en cet état relève principalement des projections cholinergiques provenant du noyau basal du Meynert et du NTPP/NTLD. En conséquence, une lésion du LC ne

pourrait pas expliquer le ralentissement observé au cours du SP, c'est-à-dire la diminution de la puissance des activités rapides, chez les sujets avec TCSP.

Les noyaux NTPP et NTLD sont impliqués dans l'activation corticale tant à l'éveil qu'en SP, et la lésion de ces structures produit chez l'animal un tableau semblable au TCSP. Ces structures pourraient être responsables de l'ensemble des altérations de l'EEG chez les patients avec TCSP. Toutefois, sur la base des connaissances actuelles concernant la neurophysiologie du sommeil, certaines considérations paraissent nécessaires. En fait, bien que l'activité électrophysiologique des neurones cholinergiques du NTPP/NTLD soit élevée à l'éveil, il est difficile d'évaluer l'impact de cette structure sur l'activation corticale au cours de cet état, car elle agit de concert avec plusieurs autres systèmes activateurs, incluant le prosencéphale basal (noyau basal de Meynert), le LC et le raphé dorsal (Jones, 1990). Par contre, au cours du SP, l'activation corticale dépend principalement des systèmes cholinergiques et c'est dans cet état physiologique que l'impact du NTPP/NTLD sur l'activation corticale devrait être le plus important. Si l'hypothèse d'un dysfonctionnement primaire de cette structure est vraie, on devrait s'attendre à un ralentissement plus marqué au cours du SP. Or, dans notre étude, le ralentissement observé dans le TCSP idiopathique était plus important à l'éveil qu'en SP. En fait, seulement une baisse de la puissance des bandes bêta dans les régions occipitales a été observée en SP, alors que, à l'éveil, les changements affectaient non seulement la bande bêta mais aussi la bande thêta, dont la puissance était augmentée dans presque toutes les régions cérébrales étudiées.

L'atteinte du système nigro-strié, observée lors des études d'imagerie chez les patients avec TCSP, pourrait, du moins partiellement, expliquer le ralentissement observé lors de l'éveil. Toutefois, si le ralentissement observé dans le TCSP idiopathique était secondaire à un dysfonctionnement du système nigro-strié, il devrait être présent indistinctement chez tous les patients atteints de MP, où on retrouve une perte massive des neurones dopaminergiques de la SN.

Une augmentation des activités lentes et un ralentissement de la fréquence dominante occipitale, visibles à l'EEG traditionnel, ont été rapportés chez environ 30-50% des patients atteints de MP (England *et al.*, 1959; Sirakov et Mezan, 1963; Neufeld, *et al.*, 1988). Le ralentissement de l'EEG est généralement beaucoup plus sévère chez les patients avec une démence associée (Neufeld *et al.*, 1988; Primavera et Novello, 1992), alors que, chez les patients MP non déments, il serait de degré modeste ou absent (Soikkeli *et al.*, 1991; Rompré *et al.*, 2002). De plus, une étude récemment menée dans notre laboratoire a comparé l'EEG quantifié des patients atteints de MP associée à un TCSP avec celui des patients avec MP ne présentant pas de TCSP (Gagnon *et al.*, article soumis). Aucun patient participant à l'étude n'était atteint de démence. Une puissance relative élevée dans la bande thêta a été observée dans les régions frontales, temporales et occipitales mais seulement chez les patients atteints de MP et TCSP, alors que les patients avec MP sans TCSP, ne montraient pas de changement de l'EEG. Dans cette étude les auteurs suggèrent donc que dans la MP sans démence, le ralentissement de l'EEG, rapporté dans la littérature à plusieurs reprises, serait directement relié à la présence de TCSP. Par conséquent, un déficit DA ne pourrait pas expliquer à lui seul le

ralentissement de l'EEG observé dans le TCSP idiopathique ou secondaire, mais d'autres structures devraient être impliquées.

5.3 Ralentissement de l'EEG : signe précoce d'un processus dégénératif démentiel ?

Les modifications de l'EEG observées chez les patients avec TCSP sont similaires à celles rencontrées dans les stades initiaux des syndromes démentiels dégénératifs. En particulier, une puissance augmentée dans la bande thêta est observée lors des stades initiaux de la maladie d'Alzheimer et elle représenterait un index très sensible de détérioration cognitive (Coben *et al.*, 1985). D'autres modifications de l'EEG, notamment une augmentation de la puissance dans la bande delta et une diminution dans la bande alpha, sont observées au cours de la progression de la maladie et des corrélations étroites existent entre le degré du ralentissement de l'activité EEG et la sévérité de l'atteinte cognitive (Rae-Grant *et al.*, 1987; Primavera *et al.*, 1990; Helkala *et al.*, 1991; Soininen *et al.*, 1991; Pozzi *et al.*, 1995).

Un ralentissement de la fréquence occipitale dominante est couramment observé en association avec des MND telles que la MA (Prinz *et al.*, 1982;), la MP (Neufeld *et al.*, 1998; Soikkeli *et al.*, 1991) et la DCL (Briel *et al.*, 1999; Barber *et al.*, 2000). Il est également observé, bien qu'à un moindre degré, au cours du vieillissement normal (Dustman *et al.*, 1993). Parallèlement, une diminution de la puissance de la bande bêta a été observée dans la MA en stade très précoce (Ihl *et al.*, 1989). Une diminution isolée

de ce type d'activité serait également associée à des signes précoces de perte cognitive chez les sujets âgés non-déments (Patterson *et al.*, 1983).

À la lumière des relations très étroites entre activité EEG et performances cognitives et compte tenu du fait que le TCSP précède fréquemment une MND associée à une atteinte cognitive, le ralentissement de l'EEG observé chez les patients avec TCSP idiopathique ou associé à la MP pourrait représenter un signe précoce d'un processus dégénératif de type démentiel et être possiblement déjà associé à des déficits neuropsychologiques légers et encore non manifestes cliniquement.

Dans notre étude aucun patient (ni leur conjoint) ne rapportaient de déficit cognitif et un diagnostic de démence a été rejeté sur la base de l'entrevue clinique effectuée chez tous les patients et également sur la base du «Mini Mental State Examination» ou MMSE (Folstein *et al.*, 1975) effectué sur 6 patients. Nous avons également procédé à une évaluation neuropsychologique visant à explorer les fonctions cognitives connues pour être atteintes dans les MND associées au TCSP (telles que les fonctions visuo-spatiales, visuo-perceptives et exécutives), chez deux patients qui présentaient un score normal au MMSE. Ces tests ont mis en évidence la présence de déficits subtils de la planification visuo-spatiale et du rappel de matériel verbal et d'une tâche visuo-constructive. Ces résultats, bien que très préliminaires, seraient en faveur de l'existence d'une atteinte cognitive de degré léger chez les patients avec TCSP idiopathique.

Lorsqu'on analyse la distribution topographique du ralentissement de l'activité cérébrale chez les patients avec TCSP idiopathique, on est frappé par l'atteinte particulièrement importante de la région occipitale. En fait, alors que la puissance dans la bande thêta est plus élevée dans presque toutes les régions cérébrales, c'est seulement dans la région occipitale qu'on observe une diminution significative des fréquences rapides et cela tant à l'éveil qu'en SP. La distribution topographique du ralentissement de l'activité corticale, chez les patients atteints de TCSP idiopathique, apparaît similaire à l'atteinte fonctionnelle observée dans les MND dont le TCSP est souvent le prodrome, telles que la DCL et la MP. On sait en effet qu'il existe une atteinte fonctionnelle plus marquée des lobes occipitaux dans la DCL de même que dans la MP.

Dans la DCL, les études du débit sanguin cérébral et de métabolisme cérébral ont montré, respectivement et de façon univoque, une hypoperfusion ou un hypométabolisme plus marquée au niveau du cortex occipital et une atteinte de moindre degré localisée dans les régions frontales, pariétales et temporales (Ishii *et al.*, 1998; Ishii *et al.*, 1999; Albin *et al.*, 2000; Lobotesis *et al.*, 2001). Cela contraste avec l'observation d'une densité très faible de corps de Lewy au niveau du cortex occipital à l'examen neuropathologique dans la DCL (Gomez-Tortosa *et al.*, 1999). D'autre part, la perturbation caractéristique des fonctions visuo-spatiales, visuo-perceptives et visuo-constructives dans cette maladie, reflète l'atteinte du cortex occipital (Mori *et al.*, 2000). Dans la MP, avec ou sans démence, certaines études ont montré également une atteinte fonctionnelle, représentée par un hypométabolisme ou une hypoperfusion, prédominante au niveau occipital (Eberling *et al.*, 1994; Bonhen *et al.*, 1999; Mentis *et al.*, 2002).

Selon certains auteurs, la réduction du métabolisme occipital pourrait représenter un marqueur biologique de maladie à corps de Lewy (Minoshima *et al.*, 2001).

Le mécanisme pathophysiologique d'une telle atteinte fonctionnelle n'a pas encore été élucidé et différentes hypothèses ont été postulées. Certains auteurs ont trouvé une corrélation entre l'hypométabolisme occipital et l'atteinte du système nigro-strié chez les patients parkinsoniens (Bonhen *et al.*, 1999). D'autres croient que la baisse du métabolisme occipital dans les deux conditions est à mettre en relation avec une réduction de l'innervation cholinergique au niveau occipital (Ishii *et al.*, 1999), observée respectivement dans la DCL (Perry *et al.*, 1994) et dans la MP (Khul *et al.*, 1996).

Ces résultats appuieraient la notion de l'existence d'un "continuum" pathophysiologique entre le TCSP idiopathique et les désordres du type corps de Lewy et corroboreraient donc l'hypothèse d'un processus neurodégénératif sous-jacent dans le TCSP idiopathique.

5.4 Ralentissement de l'EEG : différences sexuelles?

Dans notre étude, le ratio des puissances thêta sur bêta2 (TH/BE2) à l'éveil a été utilisé comme mesure du ralentissement global de l'EEG pouvant différencier les patients avec TCSP des sujets contrôles. Sur la base de ce paramètre, nous avons pu identifier un certain nombre de patients avec TCSP (n=10) dont la valeur du ratio TH/BE2 était au-dessus de la valeur la plus élevée retrouvée chez les sujets contrôles, dans au moins une région cérébrale. De façon inattendue, nous avons remarqué que la presque totalité de

ces patients (9 sur 10) étaient de sexe masculin. La figure 3 montre que la valeur du ratio TH/BE2 est beaucoup plus élevée dans toutes les régions cérébrales chez les hommes avec TCSP par rapport aux femmes avec TCSP, et que ces dernières montrent des valeurs similaires aux sujets contrôles des deux sexes.

Dans le TCSP idiopathique, l'activité électrique cérébrale semblerait donc être plus sévèrement affectée chez les hommes que chez les femmes. Cela pourrait être lié aux différences sexuelles dans l'activité électrique cérébrale à l'éveil et en sommeil, qui ont été montrées à plusieurs reprises chez les sujets normaux (Brenner *et al.*, 1995; Carrier *et al.*, 2001).

Si le ralentissement de l'EEG représente une manifestation précoce d'un processus dégénératif du système nerveux central, on pourrait avancer l'hypothèse que, dans le TCSP idiopathique, les hommes sont plus à risque de développer une MND que les femmes. Lorsqu'on considère le rapport hommes/femmes dans les différentes MND qui peuvent être associées au TCSP, on observe une prévalence légèrement plus élevée chez les hommes dans la DCL (Rosemberg *et al.*, 2001; McKeith, 2002), la MP (Mayeux *et al.*, 1995; Baldereschi *et al.*, 2000; Dluzen *et al.*, 2000) et la AMS (Quinn, 1994). De plus, certaines études ont montré que l'appartenance au sexe masculin pourrait représenter un facteur de risque dans le développement subséquent d'une démence dans le cas d'une MP (Guillard *et al.*, 1978; Hughes *et al.*, 2000; Ramakrishnan *et al.*, 2002). Cependant, les différences sexuelles dans ces MND demeurent petites. Seulement

l'étude longitudinale des patients atteints de TCSP idiopathique pourra permettre de répondre à cette question.

5.5 Signification pronostique du ralentissement de l'EEG dans le TCSP idiopathique

On ne connaît pas encore la signification pronostique du ralentissement de l'activité électrique cérébrale dans le TCSP. Sur la base de la valeur du ratio TH/BE2 mesuré au niveau des différentes régions cérébrales, nous avons identifié un certain nombre de patients avec TCSP idiopathique qui présentaient un ralentissement de l'EEG. En particulier, trois patients avec TCSP présentaient un degré très élevé de ralentissement dans toutes les régions cérébrales étudiées. Ces trois sujets ne différaient pas des autres patients avec TCSP en termes d'âge, de durée de la maladie, de fréquence et d'intensité de la symptomatologie clinique et des variables du SP, i.e. pourcentage d'atonie et d'activité EMG phasique. De plus, pour l'ensemble des patients TCSP étudiés, nous avons observé une absence de corrélation entre la mesure du ralentissement de l'activité cérébrale, exprimée par le ratio des activités thêta sur bêta, et tant la durée de la maladie que les différents index de sévérité clinique et polysomnographique du TCSP. Il n'existe pas donc de parallélisme étroit entre l'atteinte des systèmes impliqués dans l'activation corticale à l'éveil et l'atteinte des systèmes impliqués dans l'atonie en SP chez les patients avec TCSP. De plus, certains patients montraient un ratio TH/BE2 qui était similaire aux valeurs des sujets normaux (n=5). L'activation corticale donc n'apparaît pas réduite chez tous les patients avec TCSP idiopathique.

À la lumière de cette observation, nous avons émis deux hypothèses différentes. Premièrement, les patients avec TCSP et ralentissement de l'activité électrique cérébrale pourraient représenter un sous-groupe de patients et non un stade évolutif de la maladie. En effet, la pathophysiologie du TCSP n'est pas unitaire, car une multiplicité de structures neuronales, reliées entre elles sur le plan anatomo-fonctionnel, sont impliquées dans le contrôle de l'atonie et de l'activité EMG phasique en SP. La lésion de chacune de ces structures est potentiellement capable de produire un TCSP. Le ralentissement de l'EEG pourrait être associé à la lésion spécifique d'une parmi ces structures neuronales, alors que les perturbations de l'activité musculaire tonique et phasique en SP pourraient être l'expression de l'atteinte de n'importe laquelle de ces structures.

Une autre hypothèse est que la baisse du ratio TH/BE2 représente le signe d'un processus dégénératif associé au TCSP et que le ralentissement de l'activité corticale dans le TCSP idiopathique ait un caractère évolutif. Dans ce cas, la valeur du ratio TH/BE2 serait un marqueur de progression de ce processus et les patients qui présentent le ralentissement de l'EEG le plus sévère pourraient être ceux qui sont plus susceptibles de développer une démence. Toutefois, l'absence de corrélation entre le ralentissement de l'EEG et la durée de la maladie ne permet pas actuellement de confirmer cette hypothèse.

Seulement des études longitudinales futures, visant à évaluer l'évolution clinique et EEG du TCSP idiopathique au cours de plusieurs années, pourront fournir une réponse à ces questions.

6 CONCLUSION

La démonstration, pour la première fois, d'un ralentissement de l'activité électrique corticale à l'éveil et en sommeil chez les patients atteints de TCSP idiopathique, représente certainement une étape importante vers une meilleure définition nosologique de cette parasomnie, jusqu'à maintenant considérée comme un trouble uniquement du contrôle moteur en SP. Ainsi, les résultats présentés dans ce mémoire ouvrent la porte à d'autres études visant à explorer la relation entre TCSP et maladies dégénératives du SNC.

Plusieurs avenues de recherche sont présentement à envisager. Premièrement, des études neuropsychologiques visant à vérifier l'intégrité des fonctions cognitives chez les patients atteints de TCSP idiopathique seraient, à notre avis, nécessaires. Ces études devraient inclure l'évaluation des fonctions spécifiquement atteintes dans les syndromes démentiels le plus fréquemment associés au TCSP (fonctions exécutives, visuo-spatiales, visuo-constructives etc.), dans le but de déceler des déficits subtils et précoces et de vérifier la relation entre ces déficits et le ralentissement cérébral.

Deuxièmement, des mesures du métabolisme ou de débit sanguin cérébral, à travers la méthode de la PET ou de la SPECT, devraient être effectuées chez les patients avec un

TCSP idiopathique, au fin de préciser l'extension de l'atteinte fonctionnelle du SNC dans cette condition et de vérifier l'hypothèse d'un parallélisme entre cette dernière et les déficits observés dans les MND le plus fréquemment associées.

Finalement, des études longitudinales qui prennent en considération plusieurs mesures (incluant les variables cliniques, EEG, neuropsychologiques et d'imagerie cérébrale), seraient particulièrement intéressantes, à fin d'approfondir les connaissances sur l'évolution du TCSP idiopathique et sur la relation temporelle entre ce trouble et les MND associées. Cela pourrait permettre également d'identifier des facteurs de risques dans le développement d'une MND chez les patients avec TCSP idiopathique et d'élaborer des nouvelles approches thérapeutiques ou de prévention.

7 RÉFÉRENCES

- Aeschbach D, Matthews JR, Postolache TT, Jackson MA, Giesen HA, Wehr TA. Dynamics of the human EEG during prolonged wakefulness: evidence for frequency-specific circadian and homeostatic influences. *Neurosci Lett* 1997 19;239:121-124.
- Akindele MO, Evans JI, Oswald I. Mono-amine oxidase inhibitors, sleep and mood. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1970;29:47-56.
- Albin RL, Koeppe RA, Chervin RD, Consens FB, Wernette K, Frey KA, Aldrich MS. Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2000;55:1410-1412.
- Albin RL, Minoshima S, D'Amato CJ, Frey KA, Kuhl DA, Sima AA. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology* 1996;47:462-466.
- American Sleep Disorder Association. The international classification of sleep disorders, revised: Diagnosis and coding manual. American Sleep Disorder Association. Rochester, MN 1997.
- American Sleep Disorders association. EEG arousal: scoring rules and examples. *Sleep* 1992; 15:174-184.
- Antrobus J. REM and NREM sleep reports: comparison of word frequencies by cognitive classes. *Psychophysiology* 1983;20:562-568.
- Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Dickson DW. Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Arch Neurol* 2002;59:102-112.
- Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP, Agid Y. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology* 2000;55:281-288.

- Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 1953;11:273-274.
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatry* 1999;46:1309-1320.
- Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, Grigoletto F, Amaducci L, Inzitari D. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology* 2000;14;55:1358-1363.
- Barber PA, Varma AR, Lloyd JJ, Haworth B, Snowden JS, Neary D. The electroencephalogram in dementia with Lewy bodies. *Acta Neurol Scand* 2000;101:53-56.
- Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 1973;20:415-455.
- Berridge CW, Page ME, Valentino RJ, Foote SL. Effects of locus coeruleus inactivation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus. *Neuroscience* 1993;55:381-393.
- Besset A. Effect of antidepressants on human sleep. *Adv Biosci* 1978;21:141-148.
- Boeve BF. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder: response in 8 patients. *Sleep* 2001;24 (Suppl):A35 (Abstract).
- Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001;16:622-630.
- Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, Parisi JE, Olson EJ, Petersen RC. REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an

- association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology* 1998;51:363-370.
- Bohnen NI, Minoshima S, Giordani B, Frey KA, Kuhl DE. Motor correlates of occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurology* 1999;52:541-546.
- Brenner RP, Ulrich RF, Reynolds CF III. EEG spectral findings in healthy, elderly men and women: sex differences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;94:1-5.
- Briel RC, McKeith IG, Barker W, Hewitt Y, Perry RH, Ince PG, Fairbairn AF. EEG findings in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:401-403.
- Broughton R, Tolentino MA, Krelina M. Excessive fragmentary myoclonus in NREM sleep: a report of 38 cases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;61:123-133.
- Cajochen C, Brunner DP, Krauchi K, Graw P, Wirz-Justice A. Power density in theta/alpha frequencies of the waking EEG progressively increases during sustained wakefulness. *Sleep* 1995;18:890-894.
- Carrier J, Land S, Buysse DJ, Kupfer DJ, Monk TH. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology* 2001;38:232-42
- Chase MH, Morales FR. Control of motoneurons during sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*, 3th edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000: 155-168.
- Chiu HF, Wing YK, Lam LC, Li SW, Lum CM, Leung T, Ho CK. Sleep-related injury in the elderly--an epidemiological study in Hong Kong. *Sleep*. 2000 Jun 15;23:513-517.
- Coben LA, Danziger W, Storandt M. A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: changes at 1 year and at 2.5 years. *Electroencephalogr Clin*

- Neurophysiol 1985;61:101-112.
- Coccagna G, Martinelli P, Zucconi M, Cirignotta F, Ambrosetto G. Sleep-related respiratory and haemodynamic changes in Shy-Drager syndrome: a case report. *J Neurol* 1985;232:310-313.
- Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:526-529.
- Comella CL, Tanner CM, Ristanovic RK. Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations. *Ann Neurol*. 1993;34:710-714.
- Corsi-Cabrera M, Ramos J, Arce C, Guevara MA, Ponce-de Leon M, Lorenzo I. Changes in the waking EEG as a consequence of sleep and sleep deprivation. *Sleep* 1992;15:550-555.
- Culebras A, Moore JT. Magnetic resonance findings in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 1989;39:1519-1523.
- De Barros-Ferreira M, Chodkiewicz JP, Lairy GC, Salzarulo P. Disorganized relations of tonic and phasic events of REM sleep in a case of brain-stem tumour. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975;38:203-207.
- Dement WC. Dream recall and eye movements during sleep in schizophrenics and normals. *J Nerv Ment Dis* 1955;122:263-269.
- Dluzen DE, McDermott JL. Gender differences in neurotoxicity of the nigrostriatal dopaminergic system: implications for Parkinson's disease. *J Gend Specif Med* 2000;3:36-42.
- Dringenberg HC, Vanderwolf CH. Involvement of direct and indirect pathways in electrocorticographic activation. *Neurosci Biobehav Rev* 1998;22:243-257.

- Dumont M, Macchi MM, Carrier J, Lafrance C, Hebert M. Time course of the narrow frequency bands in the waking EEG during sleep deprivation. *Neuroreport* 1999;10:403-407
- Dustman RE, Shearer DE, Emmerson RY. EEG and event-related potentials in normal aging. *Prog Neurobiol* 1993;41:369-401.
- Eberling JL, Richardson BC, Reed BR et al. Cortical glucose metabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurobiol Aging* 1994;15:329-335
- Eisensehr I, Linke R, Noachtar S, Wolfe N, Jagust WJ. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 2000;123:1155-1160.
- England AC, Schwab RS, Peterson E. The electroencephalogram in Parkinson's syndrome. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1959;11:723-731.
- Fahn S, Elton RL, and Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent developments in Parkinson's disease*, vol.2. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information, 1987:153-164.
- Fantini L, Gagnon JF, Filipini D, Beaudry M, Décary A, Montplaisir J. The effects of pramipexole on idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2002a; 58 (Suppl.3):A430
- Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, G Lavigne, and J Montplaisir. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology* 2002b;59:1889-1894.
- Fearnley JM and Lees AJ. Pathology of Parkinson's disease. In DB Calne, editor. *Neurodegenerative diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994:545-554.
- Ferini-Strambi L, Oldani A, Zucconi M, Smirne S. Cardiac autonomic activity during

- wakefulness and sleep in REM sleep behavior disorder. *Sleep* 1996;19:367-369.
- Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Silber MH, Kokmen E, Petersen RC, Ivnik RJ. REM sleep behavior disorder and dementia: cognitive difference when compared with AD. *Neurology* 1999;52:951-957.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975;12:189-198.
- Foulkes D. Dream reports from different stages of sleep. *J Abn Soc Psych* 1962;65 :14-25.
- Foulkes D. *Dreaming: a cognitive-psychological analysis*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum; 1985.
- Fukutake T, Shinotoh H, Nishino H, Ichikawa Y, Goto J, Kanazawa I, Hattori T. Homozygous Machado-Joseph disease presenting as REM sleep behaviour disorder and prominent psychiatric symptoms. *Eur J Neurol* 2002;9:97-100.
- Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompre S, Carrier J, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585-589.
- Gagnon JF, Fantini ML, Bédard MA, Petit D, Rompré S, Panisset M, Carrier J, Montplaisir J. Association between waking EEG slowing and REM sleep behavior disorder in PD without dementia. (soumis à *Neurology*).
- Gagnon JF, Montplaisir J, Bédard MA. Les troubles du sommeil paradoxal dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158:135-152.
- Gibb WR. Idiopathic Parkinson's disease and the Lewy body disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1986;12:223-234.
- Gibb WR. The neuropathology of Parkinson's disorders. In: Jankovic J, Tolosa E,

- editors. Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore: Williams and Wilkins 1993, 205-233.
- Goetz CG, Lutge W, Tanner CM. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology* 1986;36:73-75.
- Gomez-Tortosa E, Newell K, Irizarry MC, Albert M, Growdon JH, Hyman BT. Clinical and quantitative pathologic correlates of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999;53:1284-1291.
- Gross PT. REM sleep behavior disorder causing bilateral subdural hematomas. *Sleep Res* 1992;21:204.
- Guillard A, Chastang C. Maladie de Parkinson. Les facteurs pronostiques à long terme. *Rev Neurol (Paris)* 1978;134:341-354.
- Helkala EL, Laulumaa V, Soikkeli R, Partanen J, Soininen H, Riekkinen PJ. Slow-wave activity in the spectral analysis of the electroencephalogram is associated with cortical dysfunctions in patients with Alzheimer's disease. *Behav Neurosci* 1991;105:409-415.
- Hendricks JC, Morrison AR, Mann GL. Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. *Brain Res* 1982;239:81-105.
- Hobson JA, McCarley RW. The brain as a dream state generator: an activation-synthesis hypothesis of the dream process. *Am J Psychiatry* 1977;134:1335-1348.
- Hughes JR, John ER. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:190-208.
- Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH, Spokes EG. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1596-1602.
- Husain AM, Miller PP, Carwile ST. Rem sleep behavior disorder: potential relationship

- to post-traumatic stress disorder. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:148-157.
- Ihl R, Maurer K, Dierks L, Perisic I. Staging in dementia of the Alzheimer type: topography of electrical brain activity reflects the severity of the disease. *Psychiatry Res.* 1989;29:399-401.
- Iranzo A, Santamaria J. Slow wave sleep in REM sleep behavior disorder. *J Sleep Res* 1998;7(suppl.2):126 (Abstract).
- Iranzo A, Santamaria J, Pujol J, Moreno A, Tolosa E, Deus J. Brainstem proton magnetic resonance spectroscopy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2002; 58 (Suppl.3):A430
- Ishii K, Imamura T, Sasaki M Yamaji S, Sakamoto S, Kitagaki H, Hashimoto M, Hirono N, Shimomura, Mori E.T Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;51:125-130.
- Ishii K, Yamaji S, Kitagaki H, Imamura T, Hirono N, Mori E. et al. Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD. *Neurology* 1999;53:413-416.
- Jones BE. Influence of the brainstem reticular formation, including intrinsic monoaminergic and cholinergic neurons, on forebrain mechanisms of sleep and waking. In: Mancina M, Marini G, eds. *The Diencephalon and sleep*. New York, Raven Press, Ltd; 1990:31-48.
- Jones BE. Basic mechanisms of sleep-wake states. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*, 3th edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company: 2000:134-154.
- Jones BE, Harper ST, Halaris AE. Effects of locus coeruleus lesions upon cerebral monoamine content, sleep-wakefulness states and the response to amphetamine in the cat. *Brain Res* 1977;124:473-496.

- Jouvet M, Delorme F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *C R Soc Biol* 1965;159:895-899.
- Jouvet M, Sastre JP, Sakai K. Toward an etho-ethnology of dreaming. In: Karakan I, ed. *Psychophysiological aspects of sleep*. Park Ridge, NJ: Noyes Publishers, 1981:204-214.
- Kimura K, Tachibana N, Aso T, Kimura J, Shibasaki H. Subclinical REM sleep behavior disorder in a patient with corticobasal degeneration. *Sleep* 1997;20:891-894.
- Kimura K, Tachibana N, Kohyama J, Otsuka Y, Fukazawa S, Waki R. A discrete pontine ischemic lesion could cause REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2000;55:894-895.
- Kleiner S, Bringmann A. Nucleus basalis magnocellularis and pedunculopontine tegmental nucleus: control of the slow EEG waves in rats. *Arch Ital Biol* 1996;134:153-167.
- Kotorii T, Nakazawa Y, Yokoyama T, Kurauchi H, Sakurada H, Ohkawa T, Nonaka K, Hasuzawa H, Dainoson K, Inanaga K. The sleep pattern of chronic alcoholics during the alcohol withdrawal period. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1980;34:89-95.
- Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, Frey KA, Foster NL, Ficarò EP, Wieland DM, Koeppe RA. In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1996;40:399-410.
- Kunz D, Bes F. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. *Mov Disord* 1999;14:507-511.
- Laffont F, Autret A, Minz M, Beillevaire T, Gilbert A, Cathala HP, Castaigne P. Étude polygraphique du sommeil dans la maladie de Steele-Richardson. *Rev Neurol (Paris)* 1979;135:127-141.

- Lai YY, Siegel J. Muscle atonia in REM sleep. In: Mallick BN, Inoué S, (eds.). Rapid eye movement sleep. Narosa Publishing House, New Delhi, 1999:69-90.
- Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology* 1992;42:1371-1374.
- Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, Ryman A, Swann A, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 2001;56:643-649.
- Lorenzo I, Ramos J, Arce C, Guevara MA, Corsi-Cabrera M. Effect of total sleep deprivation on reaction time and waking EEG activity in man. *Sleep* 1995;18:346-354.
- Mahowald MW, Schenck CH. Dissociated states of wakefulness and sleep. *Neurology* 1992;42(Suppl 6):44-51.
- Mahowald MW, Schenck CH. REM sleep parasomnias. In: Kryger M H, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000: 724-741.
- Manni R, Morini R, Martignoni E, Pacchetti C, Micieli G, Tartara A. Nocturnal sleep in multisystem atrophy with autonomic failure: polygraphic findings in ten patients. *J Neurol* 1993;240:249-250.
- Markand ON. Alpha rhythms. *J Clin Neurophysiol* 1990;7:163-189.
- Marsden CD. Parkinson's disease. *Lancet* 1990 21;335:948-952.
- Mayer G, Meier-Ewert K. Motor dyscontrol in sleep of narcoleptic patients (a lifelong development?) *J Sleep Res* 1993;2:143-148.
- Mayeux R, Chen J, Mirabello E, Marder K, Bell K, Dooneief G, Cote L, Stern Y. An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1990;40:1513-1517.

- Mayeux R, Marder K, Cote LJ, Denaro J, Hemenegildo N, Mejia H, Tang MX, Lantigua R, Wilder D, Gurland B, et al. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol* 1995;142:820-827.
- McCarley RW, Hobson JA. Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science* 1975;189:58-60.
- McGinty DJ, Harper RM. Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Res* 1976;101:569-575.
- McKeith IG. Dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 2002;180:144-147.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, for the Consortium on Dementia with Lewy Bodies. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-1124.
- McKeith IG, Perry EK, Perry RH, for the Consortium on Dementia with Lewy Bodies. Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. *Neurology* 1999;53:902-905.
- Mentis MJ, McIntosh AR, Perrine K, Ryman A, Swann A, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT. Relationships among the metabolic patterns that correlate with mnemonic, visuospatial, and mood symptoms in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 2002;159:746-754.
- Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 2001;50:358-365.
- Miyamoto M, Miyamoto T, Kubo J, Yokota N, Hirata K, Sato T. Brainstem function in rapid eye movement sleep behavior disorder: the evaluation of brainstem function by proton MR spectroscopy (1H-MRS). *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54:350-351.

- Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-65.
- Montplaisir J, Michaud M, Denesle R, Gosselin A. Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. *Sleep Med*, 2000 : 163-167.
- Montplaisir J, Petit D, Décary A, Masson H, Bedard MA, Panisset M, Remillard G, Gauthier S. Sleep and quantitative EEG in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1997;49:999-1003.
- Mori E, Shimomura T, Fujimori M, Hirono N, Imamura T, Hashimoto M, Tanimukai S, Kazui H, Hanihara T. Visuo-perceptual impairment in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2000;57:489-493.
- Morrison AR. Paradoxical sleep without atonia. *Arch It Biol* 1988;126:275-289.
- Morrison AR, Mann GL, Hendricks JC. The relationship of excessive exploratory behavior in wakefulness to paradoxical sleep without atonia. *Sleep* 1981;4:247-257.
- Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalographic Clin neurophysiol* 1949;1:455-473.
- Mouret J. Differences in sleep in patients with Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975;38:653-657.
- Nalamalapu U, Goldberg R, DiPhillipo M, Fry JM. Behavior simulating REM behavior disorder in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Res* 1996;25:311.
- Neufeld MY, Inzelberg R, Korczyn AD. EEG in demented and non-demented parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand* 1988;78:1-5.
- Nicolas A, Michaud M, Lavigne G, Montplaisir J. The influence of sex, age and sleep/wake state on characteristics of periodic leg movements in restless legs

- syndrome patients. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1168-1174.
- Nielsen TA. A review of mentation in REM and NREM sleep: "covert" REM sleep as a possible reconciliation of two opposing models. *Behav Brain Sci* 2000;23:851-866.
- Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol* 2002;67:53-83.
- Nuwer MR. Quantitative EEG: II. Frequency analysis and topographic mapping in clinical settings. *J Clin Neurophysiol* 1988;5:45-85.
- Ogden J, Growdon J, Corkin S. Deficit on visuospatial tests involving forward planning in high functioning parkinsonians. *Neuropsychiat Neuropsychol Behav Neurol* 1990;3:125-139.
- Ohayon MM, Caulet M, Priest RG. Violent behavior during sleep. *J Clin Psychiatry* 1997;58:369-376.
- Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000;123:331-339.
- Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie* 1944;30:206-356.
- Papka M, Rubio A, Schiffer RB. A review of Lewy body disease, an emerging concept of cortical dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:267-279.
- Pareja JA, Caminero AB, Masa JF, Dobato JL. A first case of progressive supranuclear palsy and pre-clinical REM sleep behavior disorder presenting as inhibition of speech during wakefulness and somniloquy with phasic muscle twitching during REM sleep. *Neurologia* 1996;11:304-306.
- Passouant P, Cadilhac J, Ribstein M. Les privations de sommeil avec mouvements oculaires par les antidépresseurs. *Revue Neurologique, paris*, 1972; 127 :173-192.

- Patterson MB, Gluck H, Mack JL. EEG activity in the 13-15 Hz band correlates with intelligence in healthy elderly women. *Int J Neurosci* 1983;20:161-171.
- Paulson HL, Stern MB. Clinical manifestations of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC, editors. *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc.; 1997:183-199.
- Penttila M, Partanen JV, Soininen H, Riekkinen PJ. Quantitative analysis of occipital EEG in different stages of Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;60:1-6.
- Perry EK, Haroutunian V, Davis KL, Levy R, Lantos P, Eagger S, Honavar M, Dean A, Griffiths M, McKeith IG, et al. Neocortical cholinergic activities differentiate Lewy body dementia from classical Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1994;5:747-749.
- Petit D, Montplaisir J, Riekkinen P Sr, Soininen H, Riekkinen P Jr. Electrophysiological tests. In: Gauthier S, editor. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. 2nd edition. London, Martin Dunitz Ltd 1999: 133-154.
- Plazzi G, Corsini R, Provini F, Pierangeli G, Martinelli P, Montagna P, Lugaresi E, Cortelli P. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology* 1997;48:1094-1097.
- Pompeiano O. Mechanisms responsible for spinal inhibition during desynchronized sleep: experimental study. In: Guilleminault C, Dement WC, Passouant P, eds. *Advances in sleep research, volume 3, narcolepsy*. New York: Spectrum Press, 1976:411-449.
- Pozzi D, Petracchi M, Sabe L, Golimstock A, Garcia H, Starkstein S. Quantified electroencephalographic correlates of neuropsychological deficits in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7:61-67.

- Prichep LS, John ER, Ferris SH, Reisberg B, Almas M, Alper K, Cancro R. Quantitative EEG correlates of cognitive deterioration in the elderly. *Neurobiol Aging* 1994;15:85-90.
- Primavera A, Novello P. Quantitative electroencephalography in Parkinson's disease, dementia, depression and normal aging. *Neuropsychobiol* 1992;25:102,105.
- Primavera A, Novello P, Finocchi C, Canevari E, Corsello L. Correlation between minimal state examination and quantitative electroencephalography in senile dementia of Alzheimer type. *Neuropsychobiology* 1990;23(2):74-78.
- Prinz PN, Vitaliano PP, Vitiello MV, Bokan J, Raskind M, Peskind E, Gerber C. Sleep, EEG and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiol Aging* 1982;3:361-370.
- Quera-Salva MA, Guilleminaut C. Olivopontocerebellar degeneration, abnormal sleep, and REM sleep without atonia. *Neurology*, 1986;36:576-577.
- Quinn NP. Multiple system atrophy. In: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement disorders 3*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1994:262-281.
- Rae-Grant A, Blume W, Lau C, Hachinski VC, Fisman M, Merskey H. The electroencephalogram in Alzheimer-type dementia: a sequential study correlating the electroencephalogram with psychometric and quantitative pathologic data. *Arch Neurol* 1987;44:50-54.
- Ramakrishnan R, Zarepari S, Gancher S, Camicioli R, Nutt J, Payami H. Risk factor for Parkinson's dementia: age, male gender, and apolipoprotein e2. *Neurology* 2001, 56 (suppl.):A113 (Abstract).
- Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in human subjects. Los Angeles: Brain Information Service, Brain Research Institute, UCLA, 1968.

- Robbins TW, James M, Lange KW, Owen AM, Quinn NP, Marsden CD. Cognitive performance in multiple system atrophy. *Brain* 1992;115:271-291.
- Rompré S, Gagnon JF, Fantini L, Bédard MA, Panisset M, Petit D, Montplaisir J. Quantitative analysis of wakefulness and REM sleep in PD patients with and without dementia, AD patients and controls. *Sleep* 2002;25 (Suppl):A258 (Abstract)
- Rosemberg CK, Cummings TJ, Sunders AM, Widico C, McIntyre LM, Hulette C. Dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2001;192:621-626.
- Ross RJ, Ball WA, Dinges DF, Kribbs NB, Morrison AR, Silver SM, Mulvaney FD. Motor dysfunction during sleep in posttraumatic stress disorder. *Sleep* 1994;17:723-732.
- Rye DB. Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep* 1997;20(9):757-788
- Rye DB, Jankovic J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. *Neurology* 2002;58:341-346.
- Rye DB, Johnston LH, Watts RL, Bliwise DL. Juvenile Parkinson's disease with REM sleep behavior disorder, sleepiness, and daytime REM onset. *Neurology* 1999;53:1868-1870.
- Sastre JP, Jouvet M. Le comportement onirique du chat. *Physiol Behav* 1979;22:979-989.
- Sastre JP, Sakai K, Jouvet M. Oneiric behavior induced by neurotoxic lesions of the mediodorsal pontine tegmentum in freely moving cats. *Sleep Res* 1990;19:124.
- Schenck CH, Boyd JL, Mahowald MW. A parasomnia overlap disorder involving sleepwalking, sleep terrors, and REM sleep behavior disorder in 33 polysomnographically confirmed cases. *Sleep* 1997a;20:972-981.

- Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*. 1986a; 9:293-308.
- Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology* 1996a;46:388-393.
- Schenck CH, Bundlie SR, Patterson AL, Mahowald MW. Rapid eye movement sleep behavior disorder. A treatable parasomnia affecting older adults. *JAMA*. 1987;257:1786-1789.
- Schenck CH, Bundlie SR, Smith SA, Ettinger MG, Mahowald MW. REM behavior disorder in a 10 years old girl and periodic and aperiodic REM and NREM sleep movements in a 8 yers old brother. *Sleep Res* 1986b;15:162.
- Schenck CH, Garcia-Rill E, Skinner RD, Anderson ML, Mahowald MW. A case of REM sleep behavior disorder with autopsy-confirmed Alzheimer's disease: post-mortem brain stem hystochemical analyses. *Biol Psychiatry* 1996b;40:422-425.
- Schenck CH, Hurwitz TD, Mahowald MW. REM sleep behaviour disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the world literature. *Sleep Res*. 1993;2:224-231.
- Schenck CH, Mahowald MW. A polysomnographic, neurologic, psychiatric and clinical outcome report on 70 consecutives cases with REM sleep behavior disorder (RBD): sustained clonazepam efficacy in 89.5% of 57 treated patients. *Clev Clin Med* 1990;57 (Suppl):10-24.
- Schenck CH, Mahowald MW. Motor dyscontrol in narcolepsy: rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 1992;32:3-10.
- Schenck CH, Mahowald MW. Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. *Am J*

Med 1996c;100:333-337.

Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep* 2002;25:120-138.

Schenck CH, Mahowald MW, Anderson ML, Silber MH, Boeve BF, Parisi JE. Lewy body variant of Alzheimer's disease (AD) identified by postmortem ubiquitin staining in a previously reported case of AD associated with REM sleep behavior disorder. *Biol Psychiatry* 1997b;42:527-528.

Schenck CH, Mahowald MW, Kim SW, O'Connor KA, Hurwitz TD. Prominent eye movements during NREM sleep and REM sleep behavior disorder associated with fluoxetine treatment of depression and obsessive-compulsive disorder. *Sleep*. 1992;15:226-235.

Schenck CH, Mahowald M (primary reviewers), Montplaisir J (secondary reviewer). Sleep Review of: *Uchiyama M, Isse K, Tanaka K, Yokota N, Hamamoto M, Aida S, Ito Y, Yoshimura M, Okawa M. Incidental Lewy Body Disease in a patient with REM sleep behavior disorder. Neurology 1995; 45:709-712.* Newsletter, Volume 5; 1996d. World Federation of Sleep Research Societies. http://www.wfsrs.org/newsletters/Newsletter5_1/Sleep_Reviews/schenck.htm

Schenck CH, Slater GE, Sherman RE. Multiple sclerosis and sleep: survey report and polygraphic detection of REM and NREM motor abnormalities. *Sleep Res* 1986c; 15:163

Sforza E, Krieger J, Petiau C. REM sleep behavior disorder: clinical and physiopathological findings. *Sleep Medicine Reviews* 1997;1:57-69.

Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, Gosselin A, Petit D, Montplaisir J. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology* 1999;52:786-791.

- Sforza E, Zucconi M, Petronelli R, Lugaresi E, Cirignotta F. REM sleep behavioral disorders. *Eur Neurol* 1988;28:295-300.
- Sheldon SH, Jacobsen J. REM-sleep motor disorder in children. *J Child Neurol* 1998;13:257-260.
- Shimizu T, Sugita Y, Iijima S, Teshima Y, Hishikawa Y. Sleep study in patients with spinocerebellar degeneration and related diseases. In Koella WP (ed.), *Sleep* 1980. Basel, S Karger. 1980; 435-437.
- Shirakawa S, Takeuchi N, Uchimura N, Ohyama T, Maeda H, Abe T, Ishibashi M, Ohshima Y, Ohshima H. Study of image findings in rapid eye movement sleep behavioural disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002 Jun;56:291-292.
- Shulman LS, Weiner, WJ. Multiple system atrophy. In: Watts RL, Koller WC, eds. *Movement Disorders: Neurological Principles and Practice*. New York, NY: McGraw-Hill; 1997:297-306
- Silber MH, Ashlog JE. REM sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Neurology*, 1993;43 (Suppl. 2): 338 (Abstract).
- Simard M, van Reekum R, Cohen T. A review of the cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:425-450.
- Sirakov AA, Mezan IS. EEG findings in parkinsonism. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1963;15:321-322.
- Soikkeli R, Partanen J, Soininen H, Paakkonen A, Riekkinen P Sr. Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;79:159-165.
- Soininen H, Partanen J, Paakkonen A, Koivisto E, Riekkinen PJ. Changes in absolute power values of EEG spectra in the follow-up of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1991;83:133-136.

- Soininen H, Partanen JV, Puranen M, Riekkinen PJ. EEG and computed tomography in the investigation of patients with senile dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:711-714.
- Steckler T, Inglis W, Winn P, Sahgal A. The pedunculo-pontine tegmental nucleus: a role in cognitive processes? *Brain Res Rev*;1994;19:298-318.
- Steriade M, Datta S, Pare D, Oakson G, Curro Dossi RC. Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *J Neurosci*. 1990;10:2541-2559.
- Steriade M, McCarley RW. *Brainstem control of wakefulness and sleep*. New York, NY: Plenum Press, 1990.
- Tachibana N, Kimura K, Kitajima K, Shinde A, Kimura J, Shibasaki H. REM sleep motor dysfunction in multiple system atrophy: with special emphasis on sleep talk as its early clinical manifestation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:678-681.
- Tachibana N, Kimura K, Kitajima K, Nagamine T, Kimura J, Shibasaki H. REM sleep without atonia at early stage of sporadic olivopontocerebellar atrophy. *J Neurol Sci* 1995;132:28-34.
- Tachibana N, Tanaka K, Hishikawa Y, Kaneko Z. A sleep study of acute psychotic states due to alcohol and meprobamate addiction. *Adv Sleep Res* 1975;2:177-205.
- Takeuchi N, Uchimura N, Hashizume Y, Mukai M, Etoh Y, Yamamoto K, Kotorii T, Ohshima H, Ohshima M, Maeda H. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55:267-269.
- Tan A, Salgado M, Fahn S. Rapid eye movement sleep behavior disorder preceding Parkinson's disease with therapeutic response to levodopa. *Mov Disord* 1996;1:214-216.

- Taylor AE, Saint-Cyr JA. The neuropsychology of Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 1995;28:281-296.
- Thirumalai SS, Shubin RA, Robinson R. Rapid eye movement sleep behavior disorder in children with autism. *J Child Neurol* 2002;17:173-178.
- Tison F, Wenning GK, Quinn NP, Smith SJM. REM sleep behaviour disorder as the presenting symptom of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:379-380.
- Traczynska-Kubin D, Atzef E, Petre-Quadens O. Sleep in parkinsonism. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1969;69:727-733.
- Trajanovic NN, Shapiro CM, Sandor P. REM sleep behavior disorder in patients with Tourette's syndrome. *Sleep Res* 1997;26:524.
- Trulson ME. Simultaneous recording of substantia nigra neurons and voltammetric release of dopamine in the caudate of behaving cats. *Brain Res Bull* 1985;15:221-223.
- Turner RS, Chervin RD, Frey KA et al. Probable diffuse Lewy body disease presenting as REM sleep behavior disorder. *Neurology* 1997;49:523-527.
- Turner RS, D'Amato CJ, Chervin RD, Blaivas M. The pathology of REM sleep behavior disorder with comorbid Lewy body dementia *Neurology* 2000;55:1730-1732.
- Uchiyama M, Isse K, Tanaka K, Yokota N, Hamamoto M, Aida S, Ito Y, Yoshimura M, Okawa M. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology* 1995;45:709-712.
- Usher M, Cohen JD, Servan-Schreiber D, Rajkowski J, Aston-Jones G. The role of locus coeruleus in the regulation of cognitive performance. *Science.* 1999 ;283:549-554.
- Vander Borgh T, Minoshima S, Giordani B et al. Cerebral metabolic differences in Parkinson's and Alzheimer's diseases matched for dementia severity. *J Nucl Med*

1997;38:797-802.

Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmacher T, Yassouridis A, Trenkwalder C. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep*. 2000 May 1;23:361-367.

Wetter TC, Hogl B, Trenkwalder C, Gershanik O. Frequency of REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13 (Suppl. 2):55 (Abstract).

Wetter TC, Trenkwalder C, Gershanik O, Hogl B. Polysomnographic measures in Parkinson's disease: a comparison between patients with and without REM sleep disturbances. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:249-253.

Winn P. Frontal syndrome as a consequence of lesions in the pedunculopontine tegmental nucleus: a short theoretical review. *Brain Res Bull* 1998;47:551-563.

Wisor JP, Nishino S, Sora I, Uhl GH, Mignot E, Edgar DM. Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *J Neurosci*. 2001;21:1787-1794.

Wright BA, Rosen JR, Buysse DJ, Reynolds CF, Zubenko GS. Shy-Drager syndrome presenting as a REM behavioral disorder. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1990;3:110-113.

Zambelis T, Paparrigopoulos T, Soldatos CR. REM sleep behaviour disorder associated with a neurinoma of the left pontocerebellar angle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:821-822.

8 ANNEXES

8.1 ACCORD DES COAUTEURS

ACCORD DES COAUTEURS

1. Identification de l'étudiant et du programme

Nom de l'étudiant : Livia Fantini

Programme : Maîtrise (MSc) en Sciences biomédicales

Institution : Faculté de Médecine – Université de Montréal

2. Description de l'article

Fantini ML, Gagnon JF, Petit D, Rompré S, Décary A, Carrier J, Montplaisir J. Slowing of EEG in REM sleep behavior disorder. Soumis à *Annals of Neurology*

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessous, je suis d'accord pour que Livia Fantini inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre "*Le ralentissement de l'activité électrique cérébrale dans le trouble comportemental en sommeil paradoxal*".

Jean-François Gagnon

Coauteur


Date 25/11/2002

Dominique Petit

Coauteur


Date 21/11/2002

Sylvie Rompré

Coauteur


Signature / Date 21 nov 2002

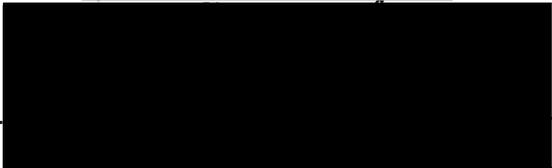
Anne Décary

Coauteur


Date 21 nov 2002

Julie Carrier

Coauteur


Date 21/11/2002

Jacques Montplaisir

Coauteur

Signature /


Date 15/12/2002

8.2 DESCRIPTION DE L'APPORT DE CHACUN DES COAUTEURS