

Université de Montréal

EEG quantifié et fonctions cognitives dans la maladie de Parkinson avec et sans trouble
comportemental en sommeil paradoxal

par

11735861
mv

Mélanie Vendette

Département de psychologie

Faculté des arts et sciences

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures

En vue de l'obtention du grade de

Maître es Sciences (M.Sc.)

en psychologie

Décembre 2005

© Mélanie Vendette, 2005



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 :

EEG quantifié et fonctions cognitives dans la maladie de Parkinson avec et sans trouble
comportemental en sommeil paradoxal

présenté par :

Mélanie Vendette

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Yves Joanette
président-rapporteur

Jacques Montplaisir
directeur de recherche

Anne Décary
codirecteur de recherche

Marie Dumont
membre du jury

SOMMAIRE

Les personnes qui souffrent de la maladie de Parkinson (MP) présentent souvent des perturbations du sommeil, dont le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP). Cette parasomnie se caractérise par la survenue de comportements complexes au cours du sommeil paradoxal. Une étude récente montrait que seuls les patients atteints de la MP avec un TCSP présentaient un ralentissement de l'activité électrique corticale à l'éveil (Gagnon et al., 2004). Ces résultats suggèrent que les patients avec une MP et un TCSP pourraient présenter des atteintes spécifiques du fonctionnement cognitif.

Les objectifs du présent programme de maîtrise étaient de mesurer l'activité électrique cérébrale avec la technique de l'analyse quantifiée de l'EEG chez des patients atteints de la MP avec et sans TCSP, d'évaluer le rendement intellectuel de ces patients à l'aide d'épreuves neuropsychologiques et d'étudier la relation entre le ralentissement de l'EEG et le fonctionnement cognitif. Pour ce faire, 8 patients atteints d'une MP avec TCSP (MP-TCSP) et 8 patients avec la MP sans TCSP (MP-NTCSP) ont participé à notre étude et les résultats de ces sujets ont été comparés à ceux de 12 sujets témoins appariés pour l'âge et le niveau de scolarité.

Les résultats de cette étude corroborent ceux obtenus précédemment par Gagnon et coll. (2004) et montrent que parmi les patients atteints de la MP seulement ceux qui présentaient aussi un TCSP ont un ralentissement de l'EEG dans les régions postérieures. Ces patients présentent également des déficits des habiletés visuo-

constructives comparativement aux patients atteints d'une MP sans TCSP et aux sujets contrôles. De plus, comparativement aux sujets contrôles, les patients atteints d'une MP avec un TCSP présentent des déficits de l'attention visuo-spatiale et de la dextérité manuelle.

Les résultats de cette étude montrent que le ralentissement de l'EEG et les déficits du fonctionnement cognitif observé chez les patients avec une MP seraient associés à la présence du TCSP. Le TCSP dans la MP pourrait apparaître comme un facteur de risque supplémentaire de développer une démence. Il serait donc important d'effectuer le suivi à long terme des patients atteints d'une MP avec et sans TCSP afin de vérifier cette hypothèse.

Mots clés: Maladie de Parkinson, Neuropsychologie, Analyse quantifiée de l'EEG, Troubles du sommeil, Trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP)

SUMMARY

Patients with Parkinson's disease (PD) have often sleep disorders, such as REM sleep behavior disorder (RBD). This parasomnia is characterized by complex nocturnal motor behaviors. Recently, a slowing of the waking EEG has been reported only in patients with Parkinson's disease (PD) with concomitant RBD (Gagnon et al., 2004). This suggest that RBD in PD may be associated with a negative cognitive profile.

To evaluate the cognitive functioning of PD patients with RBD and to study the relation between EEG slowing and neuropsychological performance in these patients, we performed a quantitative analysis of the EEG during wakefulness and a neuropsychological evaluation in eight patients with PD and RBD (PD-RBD), eight patients with PD without RBD (PD-NRBD) and twelve healthy subjects.

The results showed that only patients with PD-RBD showed a slowing waking EEG in posterior brain areas. Patients with PD-RBD showed visuo-constructive dysfunction compared to patients with PD-NRBD and control subjects. Patients with PD-RBD also presented visuo-attentional impairment and manual dexterity in comparison to control subjects.

This study suggests that the presence of cognitive impairments and the presence of waking EEG slowing in patients with PD without dementia is strongly related to the presence of RBD. The presence of RBD in PD may be an additional factor of risk for

developing a dementia. It would be important to perform a long-term follow-up of patients with PD-RBD and patients with PD-NRBD to verify this hypothesis.

Key words: Parkinson' disease, Neuropsychologia, Quantitative EEG, Sleep disorder, REM sleep behavior disorder (RBD) .

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire.....	iii
Summary.....	v
Table des matières.....	vii
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures.....	x
Liste des abréviations.....	xi
Remerciements.....	xiii
Dédicace	xiv



1. INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
RECENSION DES ÉCRITS.....	4
1. La maladie de Parkinson.....	4
1.1. Épidémiologie et étiologie de la MP.....	4
1.2. Définition, critères diagnostiques et symptomatologie.....	4
1.3. Physiopathologie de la MP.....	5
2. Les perturbations du sommeil associées à la maladie de Parkinson.....	7
2.1. Les insomnies.....	7
2.2. La somnolence diurne excessive.....	8
2.3. Les parasomnies.....	9

3. Le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP).....	9
3.1. Le TCSP idiopathique.....	9
3.2. Le TCSP secondaire.....	11
3.3. Association du TCSP avec la maladie de Parkinson.....	12
3.3.1. Prévalence du TCSP dans la MP et relation temporelle.....	12
3.3.2. Physiopathologie du TCSP dans la MP.....	12
3.3.3. Ralentissement de l'EEG chez les patients MP avec TCSP.....	13
4. Le fonctionnement cognitif dans la maladie de Parkinson.....	14
4.1. Profile neuropsychologique de la MP sans démence.....	14
4.1.1. Les déficits des fonctions exécutives.....	15
4.1.2. Les troubles de l'attention.....	16
4.1.3. Les troubles de la mémoire.....	16
4.1.4. Les déficits des habiletés visuo-spatiales.....	18
4.2. Profile neuropsychologique de la MP avec démence.....	18
4.3. Profile neuropsychologique du TCSP.....	20
OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES.....	21
2. ARTICLE DE RECHERCHE.....	23
2.1. Article: Cognitive impairment and waking EEG slowing in Parkinson's disease without dementia are associated with REM sleep behaviour disorder.....	24

3. DISCUSSION GÉNÉRALE.....	52
3.1. Résultats de l'analyse quantifiée de l'EEG.....	54
3.2. Résultats neuropsychologiques.....	55
3.3. Relation entre l'EEG et la neuropsychologie.....	59
3.4. Limites de cette étude.....	60
3.5. Conclusion.....	60
4. RÉFÉRENCES.....	62
5. ANNEXES.....	xv
5.1. ACCORD DES COAUTEURS.....	xvi
5.2. DESCRIPTION DE L'APPORT DE CHACUN DES COAUTEURS	xvii

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Demographic and clinical characteristics of patients with Parkinson's disease and controls subjects.....	47
Tableau 2	Results of neuropsychological tests of PD patients with and without RBD and control subjects.....	48

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Log-transformed relative EEG power during wakefulness in five frequency bands for each cortical region in Parkinson's disease with and RBD and in control subjects.	50
Figure 2	Log-transformed power spectrum in occipital region for patients with Parkinson's disease with and without RBD and control subjects represented by 1-Hz intervals.....	51

LISTE DES ABRÉVIATIONS**français**

AMS :	Atrophie multi-systémique
ANOVA :	Analyse de variance
DA :	Dopamine; Dopaminergique
DCL :	Démence à corps de Lewy
EEG :	Électroencéphalogramme
EMG :	Électromyographie
FOD :	Fréquence occipitale dominante
MA :	Maladie d'Alzheimer
MND :	Maladie neurodégénérative
MP :	Maladie de Parkinson
MPJS :	Mouvements périodiques des jambes en sommeil
PGS :	Polysomnographie
SP :	Sommeil paradoxal
TCSP :	Trouble comportemental en sommeil paradoxal
UPDRS :	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Anglais

AD:	Alzheimer's disease
ASDA:	American sleep disorder association
ANOVA :	Analysis of variance
DA:	Dopamine; Dopaminergic
DLB:	Dementia with Lewy bodies

DOF:	Dominant occipital frequency
DRS:	Dementia rating scale
DSM:	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
EEG:	Electroencephalogram
EMG :	Electromyopraghy
EOG:	Electro-oculogram
ICSD:	International classification of sleep disorders
MSA:	Multiple system atrophy
MMSE:	Mini mental state examination
PD:	Parkinson's disease
PD-RBD:	Parkinson' disease with REM sleep behaviour disorder
PD-NRBD:	Parkinson' disease without REM sleep behaviour disorder
PET:	Positron emission topography
PSG:	Polysomnography
RBD:	REM sleep behaviour disorder
RAVLT:	Rey auditory verbal learning test
SPECT:	Single photon emission computed tomography
UPDRS :	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
WISC:	Wechsler intelligence scale for children
WAIS:	Wechsler adult intelligence scale

REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier mon directeur, Jacques Montplaisir, pour m'avoir confié ce projet de recherche, mais aussi pour avoir travaillé fort avec moi afin de me permettre de réaliser les objectifs que je m'étais fixés. Je voudrais remercier également, Anne Décary, ma codirectrice, qui est une femme que j'admire beaucoup pour son courage et sa détermination en tant que chercheure-clinicienne et mère de famille. Merci à vous deux, Jacques et Anne, de m'avoir soutenu à travers toutes mes démarches.

J'aimerais souligner que sans l'implication de toute l'équipe du centre d'étude du sommeil, ce projet n'aurait jamais pu se réaliser. Ainsi, je voudrais remercier tous les techniciens et techniciennes qui ont pris soins de mes précieux sujets Parkinson lors des enregistrements (Benoit, Sophie, Nancy, Karine, Maryse, Geneviève, Christian, Danielle et Jimmy). Je remercie également Dominique Petit dont la porte à toujours été grande ouverte lorsque j'avais besoin d'aide, Gaétan Poirier pour avoir gentiment transposé et re-re-re-transposé mes fichiers d'analyse, Jean Paquet le plus grand statisticien que je connaisse et Sylvie Rompré la manitou de l'analyse spectrale. J'aimerais adresser un remerciement particulier à Mireille Charron pour sa patience, sa douceur, sa générosité et pour le travail admirable qu'elle fait. Finalement, je voudrais remercier tous les étudiants pour les échanges enrichissants que j'ai eu avec eux et pour leur aide si précieuse (Jessica, Jean-François, Nadia, Marie-Hélène, Annie).

Je termine en remerciant mes parents, Michel et Sylvie, pour leur soutien et leur amour inconditionnel, ma grand-mère, Marcelle, qui m'a toujours encouragé et Mathieu pour toute l'énergie qu'il m'a transmise.

À Éloi,

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION

Plusieurs personnes au prise avec la maladie de Parkinson (MP) présentent des troubles du sommeil et en particulier des perturbations du sommeil paradoxal (SP), dont le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP). Le TCSP se caractérise par la survenue de comportements indésirables, souvent violents, au cours du SP. Une étude récente montrait que 33% des patients atteints de la MP présentaient un TCSP concomitant (Gagnon et al., 2002). De plus, il a été mis en évidence que seuls les patients avec une MP et un TCSP présentaient un ralentissement de l'activité électrique cérébrale à l'éveil (Gagnon et al., 2004). Il demeure difficile de s'avancer sur les conséquences fonctionnelles d'un tel ralentissement de l'activité EEG, mais plusieurs études ont déjà rapporté un lien entre le ralentissement de l'EEG et la détérioration du fonctionnement cognitif dans d'autres pathologies. Les résultats de l'étude de Gagnon et coll. (2004) suggèrent que la présence du TCSP dans la MP pourrait être associée à un profil défavorable sur le plan cognitif.

La présente étude de maîtrise a été élaborée dans le but de confirmer le ralentissement de l'EEG observé chez des patients atteints d'une MP avec TCSP et d'en comprendre les répercussions sur le plan fonctionnel à l'aide d'épreuves neuropsychologiques.

Le corps du présent ouvrage débute par la recension des écrits qui ont motivé la réalisation de ce projet de recherche et conduit à l'élaboration des hypothèses de recherche. La section suivante présente les objectifs généraux et spécifiques, ainsi que les hypothèses détaillées de cette étude. Les résultats obtenus dans le présent programme de recherche ont donné lieu à la rédaction d'un article. Avec l'accord des

coauteurs, la section de la méthodologie et des résultats comprend le texte de cet article. Finalement, la dernière section de ce manuscrit est consacrée à l'interprétation des résultats obtenus. Cette section se termine sur une conclusion qui fait ressortir les points saillants de cette étude.

RECENSION DES ÉCRITS

1. La maladie de Parkinson (MP)

1.1. Épidémiologie et étiologie de la MP

Environ 1% de la population âgée de plus de 65 ans souffre de la maladie de Parkinson. Cette maladie débute en moyenne vers l'âge de 55 ans, mais peut survenir à tout âge (Hoehn & Yahr, 1967). L'étiologie de la MP demeure encore inconnue. Certaines explications ont été proposées, mais celles-ci ne permettent pas de définir l'origine exacte de cette maladie. La présence d'une prédisposition génétique associée à une exposition à certains agents toxiques environnementaux demeure l'explication la plus plausible actuellement.

1.2. Définition de la MP, critères diagnostiques et symptomatologie

La MP est un désordre neurodégénératif progressif causé par une perte des cellules dopaminergiques (DA) de la substance noire. Cette maladie affecte principalement le fonctionnement moteur et se caractérise par la présence de quatre signes cardinaux qui sont le tremblement de repos, la rigidité musculaire, la bradykinésie (i.e ralentissement moteur) et la perte des réflexes posturaux (Calne et al., 1992; Hughes et al., 1992).

Peu de patients présentent tous ces symptômes moteurs, surtout lors des stades initiaux de la maladie. Ainsi, il a été proposé d'établir le diagnostic à partir de la combinaison d'au moins deux des trois signes cardinaux suivants, soit le tremblement de repos, la rigidité musculaire et/ou la bradykinésie, en l'absence de tout autre signe susceptible de représenter une autre pathologie (Koller & Montgomery, 1997). Le diagnostic de la MP

peut également être classifié selon 3 catégories de façon à stratifier le degré de certitude du diagnostic clinique. Ainsi, la présence d'un, deux ou des trois signes cardinaux énumérés précédemment, correspond respectivement aux diagnostics « cliniquement possible », « cliniquement probable » et « cliniquement défini » (Calne et al., 1992).

La vitesse et la nature de l'évolution de cette maladie sont très hétérogènes. La mort survient en moyenne 15 ans après les premiers symptômes, et est principalement causée par une pneumonie d'inhalation ou une embolie pulmonaire (Hoehn & Yahr, 1967). Outre les symptômes moteurs, les patients peuvent présenter des troubles de l'humeur, des déficits cognitifs, une altération de l'odorat, des troubles neurovégétatifs et des problèmes au niveau du sommeil et de la vigilance.

1.3. Physiopathologie de la MP

La MP est dû à un dysfonctionnement au niveau des noyaux gris centraux. Aussi connus sous le nom de ganglions de la base, les noyaux gris centraux sont des structures sous-corticales localisées au centre du cerveau et dont font partie le noyau caudé, le putamen, le globus pallidus (interne et externe), les noyaux sous-thalamiques et la substance noire (par compacta et par réticulata). Ensemble, le noyau caudé et le putamen forment le striatum, qui correspond à la porte d'entrée des projections corticales. Les noyaux gris centraux jouent un rôle important dans la modulation des comportements moteurs et non-moteurs par une série de connexions les reliant entre eux et par leur participation dans les circuits sous-cortico-frontaux, c'est-à-dire, les réseaux de projections reliant les structures sous-corticales aux lobes frontaux.

La MP résulte plus spécifiquement d'une déplétion des cellules DA de la substance noire par compacta, qui projettent normalement de façon massive vers le striatum (Bernheimer et al., 1973; Jellinger, 1986; Hornykiewicz & Kish, 1987; Hirsch et al., 1988). Cette perte DA du système nigrostrié, soit du réseau de projections entre la substance noire et le striatum, perturbe les connexions qu'entretiennent les noyaux gris centraux entre eux ainsi que les circuits sous-cortico-frontaux, principalement ceux impliquant le cortex frontal et préfrontal.

Il n'y a pas que le système DA nigrostrié qui soit atteint dans cette maladie, mais aussi les systèmes noradrénergiques du locus coeruleus, sérotoninergiques du noyau du raphé et cholinergiques du noyau basal de Meynert et des noyaux tegmentaires pédonculonpontins et latéro-dorsaux (Price et al., 1978; Jellinger, 1986; Hirsch et al., 1987).

La MP se caractérise également par la présence de corps de Lewy, qui sont des inclusions de forme arrondie qui se logent dans les neurones, principalement au niveau de la substance noire, et dont le cœur renferme une protéine de type alpha-synucléique (Gibb et al., 1991; Gelb, 1999). Les inclusions de corps de Lewy sont également présentes dans d'autres types de maladies neurodégénératives (MND) dont la démence à corps de Lewy (DCL) et l'atrophie musli-sytémique (AMS). Récemment, les études de Braak et coll (2003; 2004) ont montré que la distribution des corps de Lewy dans le cerveau des patients atteints de la MP se ferait suivant une séquence bien précise et s'effectuerait en six étapes. Les corps de Lewy ne seraient présent au niveau du cortex

que vers la fin de la progression, soit aux étapes cinq et six, et seraient associés à la démence dans la MP (Hurtig et al., 2000; Martilla et al., 2000; Apaydin et al., 2002).

Pour les besoins de ce travail, nous avons brièvement décrit les mécanismes neuropathologiques de la MP qui impliquent en réalité, de nombreux autres processus cérébraux beaucoup plus complexes. Par ailleurs, plusieurs des structures neuronales impliquées dans la physiopathologie de la MP jouent également un rôle important dans la modulation et la physiologie du sommeil (Nauseida, 1987). Les troubles du sommeil font partie des symptômes non-moteurs fréquemment associés à cette maladie et affectent plusieurs patients.

2. Les perturbations du sommeil associées à la MP

Selon les études, entre 42 et 96 % des patients atteints de la MP présenteraient des problèmes du sommeil (Lees et al., 1988; Tandberg et al., 1998). Les perturbations du sommeil sont souvent associées à la progression de la maladie et peuvent être inhérentes à la maladie elle-même ou encore être causées par la prise de certains médicaments anti-parkinsoniens. Les différents troubles du sommeil associés à la MP peuvent être divisés selon trois catégories, soit les insomnies, la somnolence diurne excessive et les parasomnies.

2.1. Les insomnies

L'insomnie est un trouble du sommeil qui peut se manifester par des difficultés à initier ou encore à maintenir le sommeil. Environ 30% des patients atteints de la MP présenteraient des problèmes d'insomnie (Kumar et al., 2002). Ces patients rapportent

le plus souvent des difficultés avec le maintien de leur sommeil alors que les difficultés à initier le sommeil sont moins souvent rapportées (Tandberg et al., 1999).

Des études en laboratoire ont montré une diminution notable du temps total de sommeil et du temps passé dans les stades de sommeil 3 et 4, ainsi qu'une augmentation des éveils nocturnes chez les personnes atteintes de la MP (Kales et al., 1971; Mouret et al., 1975; Friedman, 1980; Askenasy et al., 1985). La fragmentation du sommeil est une des perturbations les plus documentées dans cette maladie (Factor et al., 1990). Par ailleurs, le syndrome des mouvements périodiques des jambes en sommeil (MPJS), qui se caractérise par des mouvements répétitifs des membres inférieurs durant le sommeil, est un phénomène fréquemment associé à la MP qui peut contribuer à fragmenter le sommeil de ces patients. (Wetter et al., 2000).

2.2. La somnolence diurne excessive

La plupart des personnes aux prises avec la MP souffrent de somnolence durant la journée qui serait directement liée à la maladie. La somnolence diurne excessive se caractérise par une tendance indésirable et incontrôlable à somnoler dans diverses situations, ce qui peut interférer avec les activités de la vie familiale, sociale et professionnelle. Des études montrent que la somnolence diurne est plus sévère chez les patients atteints de la MP comparativement à ce qui est observé dans la population générale (Arnulf et al. 2005).

2.3. Les parasomnies

Les parasomnies sont une catégorie de troubles du sommeil qui se caractérise par la survenue de comportements indésirables au cours du sommeil (American Sleep Disorders Association (ASDA), 1997). Les parasomnies les plus fréquemment rencontrées chez les personnes qui souffrent de la MP sont les hallucinations nocturnes, les cauchemars ainsi que le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP).

Les hallucinations nocturnes et les cauchemars sont le plus souvent reliés à la consommation à long terme d'agents DA (Comella et al., 1993; Oerlemans et al., 2002; Garcia-Borreguero et al., 2003). Le TCSP, qui se caractérise par la manifestation de comportements, souvent violents, au cours du sommeil paradoxal (SP), serait quant à lui dû à un dysfonctionnement des mécanismes responsables du contrôle du SP chez les patients. Le TCSP peut survenir sous forme idiopathique, c'est-à-dire, en tant que condition isolée, ou encore sous forme secondaire, en association avec une maladie neurologique.

3. Le Trouble Comportemental en Sommeil Paradoxal (TCSP)

3.1. Le TCSP idiopathique

Décrit pour la première fois en 1986 par Schenck et coll. (1986), le TCSP fait maintenant partie de la catégorie des parasomnies associées aux troubles du sommeil. Environ 0.5 % de la population générale âgée de plus de 50 ans serait atteinte de cette parasomnie (Ohayon et al., 1997) qui toucherait le plus souvent des hommes (Schenck & Mahowald, 2002). Le TCSP est un désordre du sommeil qui se caractérise par une perte de l'atonie musculaire normalement observée au cours du SP, accompagnée d'une

activité phasique excessive et complexe. L'activité musculaire phasique observée correspond le plus souvent à des comportements de nature violente et agressive qui miment le contenu des rêves. Il arrive même que le patient se blesse ou cause des blessures à son partenaire de lit (Mahowald & Schenck, 2000; Olson et al., 2000). Le TCSP peut facilement se confondre avec le somnambulisme, mais contrairement à ce dernier qui se produit durant les stades de sommeil lent profond, le TCSP se manifeste durant le SP.

Les critères diagnostiques établis pour le TCSP sont: 1) l'augmentation de l'activité électromyographique (EMG) tonique et/ou phasique des muscles du menton ou des membres au cours du SP; 2) la présence d'une activité motrice élaborée, souvent violente, associée au déroulement d'un rêve; et 3) l'absence d'anomalie à l'enregistrement EEG au cours du SP suggérant un diagnostic d'épilepsie. (ASDA, 1997 ; Mahowald & Schenck, 2000; American Academy of Sleep Medicine, 2005).

Le TCSP résulte principalement d'un dysfonctionnement des substrats neuronaux responsables de moduler l'atonie musculaire et de régir l'activité motrice phasique au cours du SP. Normalement, le SP s'accompagne d'une perte du tonus musculaire. Ce phénomène d'atonie musculaire implique l'activation de nombreuses structures, principalement localisées au niveau de la protubérance et du bulbe rachidien, dont la région inhibitrice pontique, qui contient les neurones du locus coeruleus alpha et du péri-locus coeruleus alpha, les noyaux pédonculopontins et latéro-dorsaux, la partie ventrale du champs tegmentaire paralemniscal et le noyau retrorubral (Lai & Siegle, 1999). L'atteinte de ces structures peut provoquer une perte de l'atonie musculaire en

SP, mais ne peut pas rendre compte de la manifestation des comportements excessifs phasiques associés au TCSP. Mahowald et Schenck (2000) ont donc proposé que l'expression du TCSP reposerait sur une atteinte des systèmes régissant non seulement l'atonie musculaire, mais également l'inhibition de l'activité phasique en SP. D'une part, les études lésionnelles chez le chat ont servi à démontrer qu'une lésion du péri-locus coeruleus-alpha provoquait la perte de l'atonie musculaire au cours du SP avec des comportements similaires à ceux observés dans le TCSP (Hendricks et al., 1982). Les comportements observés étaient plus ou moins complexes et élaborés selon la localisation spécifique et l'étendue de la lésion. D'autre part, l'inhibition de l'activité phasique en SP serait entre autre sous l'influence de la jonction ventrale mésopontique, puisque les lésions de cette région provoqueraient une augmentation des comportements moteurs au cours du SP (Siegel, 2001). Toutefois, étant donné la complexité des mécanismes neurophysiologiques responsables de moduler le SP chez l'humain, la physiopathologie à l'origine du TCSP est encore mal comprise à l'heure actuelle.

3.2. Le TCSP secondaire: association avec certains processus neurodégénératifs

Selon les études, entre 38 et 75 % des cas de TCSP apparaîtraient sous la forme secondaire, et seraient alors associés à un désordre neurologique (Schenck et al., 1996; Sforza et al., 1997; Mahowald et Schenck, 2000; Olson et al., 2000). Il a été mis en évidence que le TCSP pourrait être associé à certaines catégories particulières de MND, soit celles de type sinucléinopathique dont font partie la MP, la DCL et l'AMS. Dans plusieurs cas, le TCSP apparaissait en premier et peut représenter un prodrome de l'une ou l'autre de ces MND (Boeve et al., 2001). Une étude montrait que 44% des individus suivis pour un TCSP idopathique auraient évolué vers une AMS dans un délai variant

de 1 à 19 ans (Plazzi et al., 1997). Une autre étude a montré que la démence associée au TCSP serait le reflet d'une DCL, et que dans plus de la moitié des cas de DCL le TCSP aurait précédé l'apparition de cette démence (Boeve et al., 2003).

3.3. Association du TCSP avec la MP

3.3.1. Prévalence du TCSP dans la MP et relation temporelle

Selon les études, entre 15 et 33 % des patients atteints de la MP présenteraient un TCSP (Comella et al., 1998; Wetter et al., 1998 ; Gagnon et al., 2002). L'apparition du TCSP dans la MP peut survenir à un stade précoce de la maladie, comme à un stade plus avancé (Poceta et al., 1991; Silber et Ahlskog, 1992; 1993). Le TCSP peut également précéder l'apparition de la MP de plusieurs années. En effet, une étude a effectué le suivi de 29 patients diagnostiqués pour le TCSP idiopathique et a montré que 38 % de ces patients ont développé un trouble parkinsonien dans les 3 à 4 ans suivant le diagnostic du TCSP (Schenck et al., 1996). Sept ans plus tard, la proportion de patients ayant développé une MP s'élevait à 65 % au total (Schenck et al., 2003). Dans une autre étude, la proportion des cas de TCSP idiopathique qui ont évolué vers une MP était de 25 %, soit 13 patients sur 25, et ce, dans un délai moyen de 3 ans (Olson et al., 2000).

3.3.2. Physiopathologie du TCSP dans la MP

Plusieurs explications ont été proposées pour expliquer la présence du TCSP dans la MP. Entre autre, la déplétion DA du système nigrostrié pourrait être à l'origine du TCSP dans la MP. En effet, la perte des neurones DA provoquerait l'inhibition excessive des noyaux tegmentaires pédonculopontins et latéro-dorsaux qui ne pourraient plus assurer la suppression du tonus musculaire en SP (Rey et al., 1997;

1999). Cependant, l'hypothèse DA est insuffisante pour expliquer la perte de l'inhibition de l'activité phasique en SP. De plus, comme la déplétion DA est présente chez tous les patients avec une MP et que tous ces patients n'ont pas un TCSP, ceci remet en doute cette hypothèse.

Les mécanismes neuropathologiques sous-jacents à l'émergence du TCSP dans la MP demeurent à préciser. L'étude polysomnographique (PSG) des patients atteints de la MP montre que ce ne sont pas tous les patients qui présentent un TCSP concomitant. Ainsi, le TCSP proviendrait d'un dysfonctionnement neuronal supplémentaire qui viendrait s'ajouter aux atteintes à l'origine de la MP. Par ailleurs, certaines des structures cérébrales qui sont perturbées dans ces deux pathologies servent également à moduler les états de vigilance et jouent un rôle important au niveau de l'activation corticale. C'est le cas notamment des noyaux tegmentaires pédonculopontins et latéro-dorsaux, du locus coeruleus et du système nigrostrié (Jones, 2000).

3.3.3. Ralentissement de l'EEG chez les patients MP avec TCSP

Une technique fréquemment utilisée pour mesurer les modifications de l'activité électrique du cerveau est celle de l'analyse quantifiée de l'EEG. Cette méthode d'analyse s'effectue à partir du signal EEG et consiste à décomposer l'activité cérébrale en un spectre de fréquences par l'application de fonctions trigonométriques complexes. À l'aide de l'analyse quantifiée de l'EEG, il est possible de mettre en évidence des perturbations de l'activité électrique cérébrale invisibles lors de l'analyse visuelle, telles que des ralentissements ou des asymétries (Borbély et al., 1981).

Des études ayant utilisé la méthode de l'analyse quantifiée de l'EEG ont montré que la MP s'accompagnait d'un ralentissement de l'activité corticale, qui se caractérisait par une augmentation de la puissance dans la bande de fréquence thêta, principalement dans la région frontale (Primavera & Novello, 1992) et temporo-occipitale (Soikkeli et al., 1991) ainsi que par une diminution de la fréquence occipitale dominante (Sirakov & Mezan, 1963; Soikkeli et al., 1991). De telles perturbations de l'activité EEG ne se manifestaient pas chez tous les sujets atteints de la MP, mais chez seulement un tiers des patients (Onofrj et al., 2002). Une étude récente a montré que seuls les patients atteints d'une MP avec un TCSP présentaient un ralentissement de l'activité cérébrale comparativement aux patients atteints d'une MP sans TCSP et aux sujets contrôles (Gagnon et al., 2004). Ce ralentissement de l'EEG se manifestait principalement par une augmentation de la fréquence thêta dans les régions pariétales et occipitales, et à un degré moindre dans les régions temporales et frontales, de même que par une diminution de la fréquence occipitale dominante. Une association entre le ralentissement de l'activité EEG et la détérioration du fonctionnement cognitif a déjà été mise en évidence dans d'autres pathologies (Pentill et al., 1985; Prinz et al., 1989; Prichep et al., 1994). Les résultats de Gagnon et coll. (2004) suggèrent donc que la présence du TCSP dans la MP pourrait être associée à un profil défavorable sur le plan cognitif.

4. Le fonctionnement cognitif dans la MP

4.1. Profil neuropsychologique de la MP sans démence

La MP s'accompagne d'une détérioration cognitive qui touche certains aspects particuliers du fonctionnement intellectuel. Ce déclin est progressif et serait associé à la

déplétion des cellules DA du système nigrostrié provoquant la rupture des circuits sous-cortico-frontaux (Alexander, 1986; Taylor, 1986). Les fonctions cognitives soutenues par les lobes frontaux sont donc particulièrement affectées dans la MP et ce dysfonctionnement frontal pourrait aussi avoir des conséquences néfastes dans d'autres sphères du fonctionnement intellectuel (Dubois et al., 1991; Pillon et al., 1996a). Par ailleurs, l'atteinte des autres systèmes neurochimiques, dont le système noradrénergique du locus coeruleus et le système cholinergique du noyau basal de Meynert et des noyaux tegmentaires pédonculopontins et latéro-dorsaux, contribuerait également au déclin des fonctions intellectuelles chez ces patients (Nakano & Hirano, 1984; Zweig et al., 1989; German et al., 1992). Le profil neuropsychologique des patients atteints de la MP comprend une variété de déficits cognitifs qui affecteraient les fonctions exécutives, les processus attentionnels, de même que certains aspects de la mémoire et des habiletés visuo-spatiales (Cummings, 1988; Dubois & Pilon, 1991; McFadden et al., 1996).

4.1.1. Les déficits des fonctions exécutives

Les fonctions exécutives, qui sont généralement définies comme étant l'ensemble des processus mentaux nécessaires à l'accomplissement de comportements dirigés vers un but, se traduisent plus spécifiquement par la capacité à former des concepts, à planifier, à résoudre des problèmes, à inhiber l'interférence et à utiliser la rétroaction pour modifier son comportement (Lezak, 2004). Chez les patients avec une MP, les troubles du fonctionnement exécutif se manifestent par des difficultés d'inhibition face à l'interférence et par des troubles d'alternance, c'est-à-dire, des difficultés à alterner d'un concept à un autre (Bowen 1976; Brown & Marsden, 1987; Dubois et al., 1991; Monchi et al., 2004).

4.1.2. Les troubles de l'attention

Certains processus attentionnels sont automatisés et nécessitent généralement peu d'efforts. C'est le cas par exemple lorsqu'on demande à un sujet de retenir le maximum des lettres ou des chiffres dans un temps donné. Les patients atteints d'une MP ne présentent pas de déficit à ce type de tâches (Brown & Marsden, 1988). Par contre, d'autres processus attentionnels demandent un effort plus important. Par exemple, les épreuves d'attention sélective, qui nécessitent de résister à l'interférence engendrée par des distracteurs, ou encore les tâches d'attention soutenue, qui requiert de maintenir un certain niveau de vigilance sur une longue période de temps, sont plus exigeantes. Les individus qui ont des atteintes frontales ou sous-cortico-frontales, comme c'est le cas dans la MP, ont généralement des difficultés à ce genre de tâches (Cumming, 1986; Wright et al., 1990).

4.1.3. Les troubles de la mémoire

Les processus mnésiques diffèrent selon que l'on fait appel à la mémoire à court terme, aussi nommée mémoire de travail, ou à la mémoire à long terme. La mémoire à court terme est une mémoire à capacité limitée qui permet le maintien actif des informations à la conscience. La mémoire à long terme est une mémoire à plus grande capacité qui permet d'encoder, de consolider et d'aller récupérer des informations.

Les troubles mnésiques qui sont observés dans la MP se manifestent principalement par des atteintes de la mémoire à long terme épisodique, c'est-à-dire, de la mémoire des faits et des événements associés à un contexte spatio-temporel. Les patients ont le plus souvent de la difficulté au niveau du rappel spontané de l'information, qu'il s'agisse de

matériel verbal ou visuel, alors que le rappel indicé et la reconnaissance améliorent leurs performances (Taylor et al., 1986; El-Awar et al., 1987; Brown & Marsden, 1988). Ainsi, les problèmes de mémoire se manifestent principalement par des difficultés dans la récupération de l'information et non par une perte de l'information dans le temps, comme cela peut être le cas chez des patients avec la maladie d'Alzheimer (MA) (Litvan et al., 1991).

La mémoire procédurale est un type de mémoire à long terme qui résulte d'un apprentissage inconscient. Le fonctionnement de la mémoire procédurale peut se mesurer à l'aide d'une tâche de dessin en miroir par exemple où l'on demande au sujet de tracer à l'aide d'un crayon un trajet entre deux lignes sans dépasser en regardant à travers un miroir. Cette tâche est difficile au début, mais l'apprentissage procédurale fait en sorte que les performances s'améliorent. Les patients atteints de la MP ont beaucoup de difficultés à ce type de tâches et ne s'améliorent généralement pas (Sarazin et al., 2001). Le dysfonctionnement des noyaux gris centraux serait vraisemblablement à l'origine de ces difficultés (Barnes et a., 2005).

Finalement, on observe fréquemment des déficits de la mémoire de travail chez les patients avec une MP. Ce type de mémoire, qui permet de retenir de nouvelles informations nécessaires à l'accomplissement d'une tâche, est aussi en grande partie sous-tendu par le cortex préfrontal (D'Esposito et al., 1995; Goldman-Rakic, 1995). Le dysfonctionnement des circuits sous-cortico-frontaux dans la MP provoquent ainsi des troubles de la mémoire de travail (Owen et al., 1998) Les tâches de mémoire de travail verbale qui nécessitent l'inhibition de distracteurs telles que l'épreuve du Brown-

Peterson sont reconnues pour être déficitaires chez les patients avec une MP (Cooper & Sagar, 1993; Marié et al. 1995) De plus, une baisse importante de la performance aux épreuves de mémoire de travail visuo-spatiale a été démontrée chez ces patients (Bradley et al., 1989; Owen et al., 1997; Postle et al., 1997).

4.1.4. Déficiences des fonctions visuo-spatiales

Les fonctions visuo-spatiales impliquent le traitement de l'information visuelle. Celles-ci peuvent se présenter sous la forme d'habiletés visuo-perceptuelles, nécessaires à la reconnaissance des formes, la perception de perspectives, l'orientation et l'organisation dans l'espace. Les habiletés visuo-spatiales peuvent aussi se présenter sous la forme d'habiletés visuo-constructives lors de la reproduction de formes géométriques simples ou complexes (Lezak, 2004). Certains auteurs ont observé que les atteintes du fonctionnement visuo-spatial des patients avec une MP se manifestaient principalement par des déficits visuo-constructifs (Cooper et al., 1991; Girotti et al., 1988; Goldman et al., 1998) et visuo-perceptuels (Proctor et al., 1964; Boller et al., 1984; Girotti et al., 1988; Montgomery et al., 1993), ainsi que par des atteintes de l'exploration et de l'attention visuo-spatiale (Goldman et al., 1998). Cependant, d'autres études infirment la présence de telles difficultés et les expliquent plutôt par des atteintes du fonctionnement moteur (Brown & Marsden, 1986; Levin, 1990) ou encore des fonctions exécutives (Brown & Marsden, 1986; Raskin et al., 1992) associées à la MP.

4.2. Profil neuropsychologique de la MP avec démence

Entre 20 et 40 % des patients atteints de la MP développeraient une démence (Cummings, 1988; Marder et al., 1995; Aarsland et al., 1996; Hughes et al., 2000).

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés tels que l'âge avancé, l'apparition tardive de la maladie, l'augmentation de la durée de la maladie, l'augmentation de la sévérité des symptômes moteurs et un faible niveau d'éducation (Ebmeier et al., 1990; Mayeux et al., 1992; Biggins et al., 1992; Glatt et al., 1996; Aarsland et al., 2001).

Les perturbations du fonctionnement cognitif des patients atteints d'une MP avec démence se caractérisent par des déficits marqués des fonctions exécutives (Litvan et al., 1991; Pillon et al., 1991), des perturbations de l'attention (Litvan et al., 1991; Ballard et al., 2002) ainsi que des troubles des habiletés visuo-spatiales (Levin et al., 1991; Pillon et al., 1991). Des déficits mnésiques, qui se manifestent par un trouble de la récupération spontanée des informations emmagasinées, ont également été observés (Helkala et al., 1988; Pillon et al., 1993), de même que des atteintes de la mémoire de travail (Tamura et al., 2003). Le portrait neuropsychologique des patients qui présentent une MP avec démence est similaire à celui observé chez des patients avec une DCL et ces deux conditions cliniques sont souvent indissociables (Aarsland et al., 2003; Noe et al., 2004).

Les personnes qui souffrent de la DCL présentent une fluctuation de l'attention et du niveau de vigilance, des hallucinations visuelles, des signes parkinsoniens ainsi qu'une hypersensibilité aux neuroleptiques (McKeith et al., 2000). Le profil neuropsychologique de ces patients se caractérise par des déficits du fonctionnement exécutif et attentionnel ainsi que des perturbations des fonctions mnésiques et visuo-spatiales (Salmon et al., 1996; Simard, 2000). La présence d'inclusions de corps de Lewy de façon diffuse dans le cerveau caractérise cette pathologie (Kossaka et al.,

1984). Les patients atteints d'une MP avec démence présentent également des inclusions de corps de Lewy au niveau cortical (Hurtig et al., 2000; Martilla et al., 2000; Apaydin et al., 2002). Ces évidences suggèrent que la démence associée à la MP pourrait refléter une DCL.

4.3. Profil neuropsychologique du TCSP

À notre connaissance, une seule étude a dressé le portrait cognitif des patients atteints du TCSP idiopathique sans démence et celle-ci a mis en évidence des déficits du fonctionnement exécutif, des habiletés visuo-constructives et de la mémoire de travail visuo-spatiale (Ferini-Strambi et al., 2004). Par ailleurs, les atteintes du fonctionnement cognitif des patients atteints d'un TCSP avec démence se caractérisent par des déficits des fonctions exécutives, des habiletés visuo-constructives et de l'organisation visuo-perceptuelle (Boeve et al., 1998; Ferman et al., 1999) et sont, par le fait même, similaires aux atteintes observées dans la DCL et dans la démence associée à une MP.

Toutes ces évidences nous amènent donc à se demander si la présence d'un TCSP, qu'il soit documenté ou non, ne serait pas le fil conducteur entre ces diverses pathologies et si elle ne représenterait pas un risque accru pour un patients atteint d'une MP d'évoluer vers des atteintes sur le plan cognitif, voir même une démence.

OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

L'objectif général de ce mémoire était d'évaluer les conséquences du TCSP sur le fonctionnement cognitif des patients atteints de la MP sans démence. Cette étude a été élaborée dans le but de mieux comprendre la signification fonctionnelle du ralentissement de l'EEG qui se manifestait seulement chez les patients atteints d'une MP avec TCSP dans l'étude de Gagnon et coll. (2004).

Les objectifs spécifiques de la présente étude de maîtrise étaient d'étudier les composantes spectrales de l'EEG et d'évaluer le fonctionnement cognitif à l'aide d'épreuves neuropsychologiques chez des patients atteints d'une MP avec et sans TCSP afin de vérifier les hypothèses suivantes :

Hypothèse 1 : Nous croyions que les sujets avec une MP et un TCSP manifesteraient un ralentissement de l'activité électrique cérébrale comparativement aux sujets atteints de la MP sans TCSP et aux sujets sains, et que ce ralentissement serait plus marqué dans les régions pariétales et occipitales.

Hypothèse 2 : Nous pensions que les sujets atteints de la MP avec TCSP présenteraient des performances inférieures aux épreuves sensibles aux atteintes des régions pariéto-occipitales et des déficits des fonctions sous-cortico-frontales comparativement aux sujets avec une MP sans TCSP et aux sujets contrôles.

Hypothèse 3 : Nous croyions finalement qu'il y aurait une corrélation significative entre l'activité électrique corticale et la performance des patients atteints d'une MP avec TCSP aux épreuves neuropsychologiques.

Une description détaillée de la méthode utilisée dans ce programme de recherche se trouve dans l'article présenté au chapitre suivant.

2. ARTICLE DE RECHERCHE

**THE PRESENCE OF REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER
PREDICTS COGNITIVE IMPAIRMENT AND SLOWING OF THE
EEG IN PARKINSON'S DISEASE**

M. Vendette, BSc;^{1,2} J.-F. Gagnon, PhD;^{1,3} A. Décary, PhD;^{1,4},
J. Massicotte-Marquez, BSc;^{1,2} R.B. Postuma, MD;⁵ M. Panisset, MD;⁶
and J. Montplaisir, MD, PhD;^{1,4}

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

² Département de psychologie, Université de Montréal, Québec, Canada

³ Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Québec, Canada

⁴ Département de psychiatrie, Université de Montréal, Québec, Canada

⁵ Department of Neurology, Montreal General Hospital, Québec, Canada

⁶ Unité des troubles du mouvement, Hôpital Hôtel-Dieu, Centre Hospitalier de l'Université de
Montréal, Québec, Canada

(Titre:86 characters (including spaces); Abstracts : 204 words;
Text: 2672 words; References:68; Tables: 2; Figures: 2)

Submitted to: NEUROLOGY

Version: December 2005

Running head: Cognitive functions PD-RBD

Address for correspondence and reprint requests :

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

Abstract

Objective: To compare non-demented patients with Parkinson's disease (PD) with and without REM sleep behavior disorder (RBD) to healthy controls on cognitive functioning and quantitative waking EEG. *Methods:* Eight patients with PD and with polysomnography-confirmed RBD (PD-RBD), 8 patients with PD without RBD (PD-NRBD), and 12 healthy control subjects were studied. Each subject underwent a neuropsychological evaluation and a quantitative waking EEG analysis. *Results:* Patients with PD-RBD showed a reduced performance on the subtest Block Design from the WAIS-III and the condition "dominant hand" of the Purdue Pegboard test compared to patients with PD-NRBD and control subjects. Patients with PD-RBD also presented a higher omission score on the Bells test and a lower performance in the conditions "non-dominant hand" and "both hands" of the Purdue Pegboard test in comparison to control subjects. Moreover, only patients with PD-RBD showed a higher delta and theta power during wakefulness in parietal and occipital brain areas and a slowing of the dominant occipital frequency (DOF). Negative correlations were found between Block Design performance and delta power in parietal and occipital brain areas. *Conclusion:* This study suggests that the presence of RBD might predict the occurrence of cognitive impairments and waking EEG slowing in patients with PD without dementia.

INTRODUCTION

Cognitive alteration is an important non-motor symptom in Parkinson's disease (PD) and considerably affects the quality of life of most of the patients afflicted. The frequency of dementia in patients with PD vary from 20 to 40%.¹⁻³ Several studies have also found that patients with PD who did not fulfill the criteria for dementia often present mild cognitive impairments, which include deficit in executive, memory, and visuospatial functions.^{1,4-5} Nevertheless, the presence of visuospatial dysfunctions in patients with PD remains inconsistent across studies. Some studies have found disturbances in visuo-constructive,⁶⁻⁷ visuo-perceptual,⁸⁻¹⁰ and visuo-attentional functions,⁷ but others studies found no such deficits in patients with PD without dementia.¹¹⁻¹² Apart from cognitive alterations, other non-motor symptoms may occur in patients with PD such as autonomic dysfunction and sleep disturbance.

REM sleep behavior disorder (RBD) is a clinical condition characterized by a loss of muscular atonia and an increase in phasic muscle activity during REM sleep, leading to complex nocturnal motor behaviors.¹³ This parasomnia occurs in an idiopathic form or can be related to neurodegenerative disorders, particularly those labeled as synucleinopathies, such as dementia with Lewy bodies (DLB), multiple system atrophy (MSA), and PD.¹⁴ In several cases, the symptoms of RBD precede those of neurodegenerative disorders by several years.¹⁵⁻¹⁶ Moreover, RBD, in its idiopathic form, has been associated to the presence of autonomic,¹⁷⁻¹⁸ cognitive,¹⁹ olfactory,²⁰⁻²² color discrimination,²² and waking EEG²³ abnormalities, similar to those found in PD. These results suggest that idiopathic RBD could represent an early sign of evolution toward a neurodegenerative disorder.

Using polysomnographic recording (PSG), RBD has been detected in more than one third of patients with PD.²⁴ Slowing of EEG has been repeatedly reported in patients with PD. Recently, it was shown that only PD patients with concomitant RBD had this EEG slowing during wakefulness, characterized by a higher power in the theta band predominantly in parietal and occipital areas and, with a lesser extent, in temporal and frontal areas.²⁵ These patients with PD and RBD also showed a decrease of the dominant occipital frequency compared to patients with PD without RBD and controls. Several studies have reported an association between EEG slowing and global cognitive impairments in elderly.²⁶ Consequently, specific cognitive impairments, particularly for those functions controlled by posterior brain areas, might be suspected in patients with PD with RBD compared to patients with PD without RBD.

The aim of the present study was to evaluate the cognitive profile of non-demented patients with PD with PSG-confirmed RBD (PD-RBD) and compare them to patients with PD without RBD (PD-NRBD) and control subjects. We also compared the spectral composition of waking EEG activity in these three groups and examined the relationship of this activity with the neuropsychological performance.

METHODS

Subjects. Eight patients with PD and PSG-confirmed RBD, 8 patients with PD without RBD, and 12 healthy control subjects participated in our the study. Demographic and clinical data are shown in table 1.

Insert table 1 approximately here

Patients were referred to the sleep laboratory by their neurologist from the Movement Disorder Clinic of the McGill Center for Studies in Aging (M.P.) or from the Department of Neurology of the Montreal General Hospital (R.B.P.). All patients were diagnosed with idiopathic PD and had at least bradykinesia and one of the following features of PD: rigidity, resting tremor or impairment of postural reflexes. The severity of the motor symptoms has been assessed by the scale III of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)²⁷ as well as by the Hoehn and Yahr severity scale.²⁸ The following features were considered as exclusion criteria: atypical features including pyramidal tract or cerebellar signs, dyspraxia, marked gaze palsies, a prominent autonomic dysfunction, or history of exposure to toxic substances. None of the patients presented, fluctuating cognition or visual hallucinations, which are considered characteristics of DLB.²⁹ Subjects reporting medical conditions known to influence cognitive functioning such as head trauma, epilepsy, brain tumours, or uncontrolled diabetes were excluded. All participants were screened for dementia and depression according to the DSM-IV.³⁰ Participants with scores lower than 24 on the Mini Mental State Examination (MMSE)³¹ were excluded as well those with scores higher than 14 on the Beck Depression Inventory-II.³²

All patients were treated with dopaminergic agents at the time of the study, except for one patient who had never been treated. To directly compare different dopaminergic medications at doses of equivalent efficacy, we converted the dosages to levodopa dosage equivalent using a method published elsewhere.³³ Subjects taking tricyclic or serotonin reuptake inhibitors antidepressants, or benzodiazepines (including clonazepam) were excluded. Control subjects were recruited through a newspaper

advertisement and were screened over the phone using a health questionnaire for history of cardiovascular, neurological, psychiatric, and sleep conditions. All patients and control subjects signed a consent form before enrolling in the study which was approved by the hospital ethic committee.

EEG recording and scoring. All PD patients and control subjects were studied in the sleep laboratory for one night. Sleep was recorded by two EEG leads (C3/A2 and O2/A1), left and right electro-oculograms (EOG), and submental EMG. Sleep stages 1 to 4 were scored according to a modified version of the Rechtschaffen and Kales' method,³⁴ using 20-second epochs. REM sleep was scored according to a method developed for RBD and using EEG and EOG only.³⁵ Presence of REM sleep without atonia associated with complex motor behaviors seen on the PSG-synchronized videotape recording was required for the diagnosis of RBD as defined by the second version of the International Classification of Sleep Disorder (ICSD).³⁶ To perform spectral analysis, the following EEG leads were recorded with linked-ear reference: F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, O1, O2, T3 and T4. Recording of oral and nasal airflow, thoracic and abdominal movements, and oxymetry was performed to rule out sleep apnea syndrome. None of the subjects had an apnea index greater than 10 or a respiratory event index (apneas plus hypopneas) greater than 20.

EEG spectral analyses. All patients have been recorded in the morning, before taking their DA medication. Subjects were requested to lie in bed with their eyes closed for 10 minutes while their waking EEG was recorded. They were asked to open their eyes periodically to prevent drowsiness. EEG signals were recorded and amplified through a

Grass polygraph (amplifier gain 7.5 $\mu\text{V}/\text{mm}$, band-pass 0.3 to 100 Hz) and relayed to a computer where they were digitized at a sampling rate of 256 Hz. EEG spectral analysis (qEEG) was performed on the first 96 seconds of artifact-free sections. The waking EEG recording of one patient with PD-RBD has been excluded because of the presence of artifact. A commercial software (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.

Relative EEG power was calculated from each 16 leads. The possibility of interhemispheric asymmetry was assessed by the $(\text{left} - \text{right}) / (\text{left} + \text{right})$ ratio for homologous pairs of electrodes. No significant asymmetry in total activity was found for any region. Therefore, homologous regions were averaged yielding five cortical regions: frontal, central, parietal, temporal, and occipital. Spectral power in four frequency bands was calculated: delta (0.50 to 4.0Hz), theta (4.0 to 8.0Hz), alpha (8.0 to 13 Hz) and beta (13.0 to 22.0 Hz). The higher beta frequency band, usually defined as 22.0 to 32.0Hz, has not been included because of the presence of muscular artifact in the EEG of most subjects. Finally, the dominant occipital frequency (DOF) during wakefulness was determined for all groups.

Neuropsychological assessment. Several neuropsychological tests were administered after the patients had taken their DA medication. All tests were scored according to standard procedure outlined in the test manuals. The battery included two screening tests for dementia, the MMSE³¹ and the Dementia Rating Scale (DRS).³⁷ The Purdue Pegboard, which measures manual dexterity, was administered using the following

conditions: both hands, dominant hand, and non-dominant hand (number of pegs in one minute).³⁸ Executive functioning was assessed by the Trail making test A and B (time),³⁹ the Stroop test (time and number of errors on the interference condition),⁴⁰ and the phonological (P,F,L) and semantic (fruits and vegetables, and animals) conditions of the verbal fluency test.⁴¹ Verbal memory was assessed by the total number of words, immediate and delayed recall of the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)⁴² and non-verbal memory by immediate and delayed recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure.⁴³ Visuo-constructive functions were assessed by the copy of the Rey-Osterrieth Complex Figure⁴³ and the Block Design subtest from the WAIS-III (adjusted score).⁴⁴ Finally, visuo-attentional abilities were assessed by the Bells test (number of omission).⁴⁵

Statistical analyses. Between-group differences on waking qEEG were assessed by two-way ANOVAs for each of the 4 frequency bands (delta, theta, alpha and beta) with Group as an independent factor and the five cortical regions as repeated measures. The Huynh-Feldt corrections were applied to all repeated measure analyses. Simple effect analyses were performed to decompose the interaction effects. Fisher post-hoc analyses were performed to decompose main effects. Before statistical analyses, a log transformation was performed to normalize data distribution. One-way ANOVAs have been used to compare the three groups on the dominant occipital frequency (DOF) and on neuropsychological variables. Fisher post-hoc analyses were performed to decompose simple effects. Finally, associations between qEEG and measures of cognitive performance were performed using Pearson product-moment correlations. Only significant variables were tested, in order to minimize the number of correlations.

RESULTS

No between-group difference was found for age, educational level, depression score (BECK-II), or level of global cognitive functioning (MMSE and DRS). The two PD groups did not differ for disease duration, disease severity, motor symptoms severity, or dopaminergic medication (converted in levodopa dosage).

Neuropsychological evaluation. Between-group differences were found for the Block Design test ($F(1, 24) = 4.93$; $p = 0.02$) and the Purdue Pegboard test for the condition “dominant hand” ($F(2,21) = 7.57$; $p = 0.003$). In both tests, the performance of patients with PD-RBD was significantly lower compared to both patients with PD-NRBD and control subjects.

Significant differences were found between PD-RBD and control subjects, but not with PD-NRBD, on the Purdue Pegboard for the conditions “non-dominant hand” ($F(2,20) = 4.61$; $p = 0.02$) and “both hands” ($F(2,20) = 4.99$; $p = 0.02$) and for the number of omission for the Bells test ($F(2, 25) = 3.89$; $p = 0.03$). In the two latter tests, patients with PD-RBD also tended to have a poorer performance compared to patients with PD-NRBD (Table 2).

Insert table 2 approximately here

EEG spectral analyses. The two-way ANOVAs showed significant Group by Region interactions for delta ($F(8,84) = 3.26$; $p = 0.006$) and theta ($F(8,84) = 5.38$; $p = 0.0002$)

bands. Contrast revealed between-group differences for delta power in parietal ($p = 0.03$) and occipital ($p = 0.02$) regions and for theta power in parietal ($p = 0.02$), temporal ($p = 0.05$), and occipital ($p = 0.004$) regions; patients with PD-RBD had significantly higher delta and theta power compared to both patients with PD-NRBD and control subjects. A main effect for Group was found for the alpha band ($F(2,21) = 3.36$; $p = 0.05$), indicating a lower alpha power in patients with PD-RBD compared to control subjects ($p = 0.02$). Alpha power also tended to be lower in patients with PD-RBD in comparison to patients with PD-NRBD ($p = 0.08$). No difference in any band or cortical region was found between patients with PD-NRBD and controls

Insert figure 1 approximately here

A between-group difference was found for the DOF ($F(2,24) = 3.52$; $p = 0.05$). Post-hoc analyses showed a lower DOF in patients with PD-RBD (8.29Hz) compared to both patients with PD-NRBD (9.42Hz; $p = 0.02$) and control subjects (9.20Hz; $p = 0.04$). No difference was found between patients with PD-NRBD and controls.

Insert figure 2 approximately here

Correlations between EEG slowing and neuropsychological impairments. Significant negative correlations were found between the performance on Block Design and the relative delta power in parietal ($r = -.78$; $p = 0.037$), and occipital ($r = -.76$; $p = 0.049$) areas. No other significant correlation was found.

DISCUSSION

This study demonstrated that only patients with PD-RBD showed visuo-constructive impairment and manual dexterity deficit for the dominant hand compared to patients with PD-NRBD and control subjects. Patients with PD-RBD also presented visuo-attentional impairment and manual dexterity deficit for the non-dominant hand and both hands in comparison to control subjects. Moreover, only patients with PD-RBD showed a slowing of the waking EEG in the posterior brain areas. Because no difference was observed between the three groups for mean age, mean educational level, mean BECK-II score (depression), and MMSE score (dementia) and between the two PD groups for disease duration, disease severity, motor symptoms severity, and dopaminergic medication, the cognitive impairments and the slowing of the waking EEG observed in patients with PD-RBD appear to be related to the presence of RBD.

Neuropsychological deficits similar to those observed in our PD patients with RBD have been documented in patients with PD without dementia. Indeed, it has been demonstrated that patients with PD showed poorer performance on the Block Design,⁶⁻⁷ the Bells test,⁴⁶ and the Purdue Pegboard^{10,47} compared to healthy controls. However, these studies did not control for the presence of RBD in their patients; this might account for the deficits observed. To our knowledge, only one very recent study has compared the cognitive profile of patient with PD with and without RBD.⁴⁸ These authors reported an executive control dysfunction, assessed by the Wisconsin Card Sorting Test, but did not investigate visuo-constructive abilities. Moreover, this study showed several methodological limitations. First, the diagnosis of RBD had been based on the clinical interview only; no PSG recording was performed. Therefore, only severe

cases of RBD have probably been included in their sample. Second, the mean MMSE score was 24.37 ± 3.50 for the PD-RBD group and 26.30 ± 2.10 for the PD-NRBD group, suggesting a more severe global cognitive dysfunction in their patients with PD and RBD and also that a significant number of their PD-RBD patients had already developed dementia defined as a MMSE lower than 24. Finally, there was no control group and comparisons were made with normative data only.

Impairments in visuo-spatial tasks had already been reported in idiopathic RBD. Recent studies showed a dysfunction of visuo-constructive abilities in idiopathic RBD patients without dementia.^{19,23} Visuo-constructive dysfunction and visuo-perceptual organization impairments have also been reported in patients with RBD and a neurodegenerative dementia, such as DLB⁴⁹⁻⁵² and dementia associated with PD.⁵³⁻⁵⁴ The presence of similar neuropsychological dysfunctions, although less severe, in our PD patients with RBD, raise the hypothesis that the presence of neuropsychological impairments may represent a risk factor for developing dementia in PD.

The waking EEG slowing in the parietal and occipital brain areas in patients with PD-RBD is congruent with that reported previously in our laboratory in patients with PD-RBD²⁵ and in patients with idiopathic RBD.²³ The topographical distribution of EEG changes is similar to that observed in patients with PD with dementia⁵⁵ and in patients with DLB.⁵⁶⁻⁵⁷ Brain imaging studies using SPECT and PET also showed changes in the posterior brain areas in patients with PD with dementia⁵⁸⁻⁶⁰ and in patients with DLB.⁶¹⁻⁶²

Our results showed negative correlations between the performance of patients with PD-RBD to the Block Design and the spectral power in the delta band in parietal and occipital brain areas. This relationship is consistent with the involvement of parietal areas in visuo-constructive functions. In normal subjects, the Block Design performance has been associated with increased glucose metabolism in the posterior parietal region.⁶³ Patients with lesions in the parietal region also showed impairment in this task.⁶⁴⁻⁶⁵

A recent longitudinal study showed that more than three quarter of patients with PD developed dementia over a period of eight years.⁶⁶ Various factors such as being older, later onset of the disease, longer duration of the disease, and greater severity of motor symptoms have been associated with a higher risk of developing dementia.⁶⁷⁻⁶⁸ Our results indicate that the presence of RBD may represent an additional significant risk factor. It would be important to perform a long-term follow-up of patients with PD-RBD and patients with PD-NRBD to verify this hypothesis.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Sylvie Rompré, PSGT, for EEG analysis, Jean Paquet, PhD, for statistical support, and Dominique Petit, PhD, for the review of the manuscript. This study was supported by the Canadian Institutes of Health Research (studentship to J.-F.G.) and the “Fonds de la Recherche en Santé du Québec” (studentship to M.V.).

1. Cummings JL. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates. *J geriatr psychiatry neurol* 1988;1:24-36.
2. Marder K, Tang MX, Cote L, et al. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995;52:695-701.
3. Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, Cummings JL. Frequency of dementia in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1996;53:538-542.
4. Brown RG, Marsden CD. Neuropsychology and cognitive function in Parkinson's disease: An overview. In: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement disorder*, 2nd ed. London: Butterworths;1987:99-123.
5. Dubois B, Boller F, Pillon B, Agid Y. Cognitive deficits in Parkinson's disease. In: Corkin S, Grafman J, Boller F, editors. *Handbooks of neuropsychology*. Amsterdam: Elsevier Science;1991:195-240.
6. Girotti F, Soliveri P, Carella F, et al. Dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1498-1502.
7. Golman WP, Baty JD, Buckles VD, et al. Cognitive and motor functioning in Parkinson disease: subjects with and without questionable dementia. *Arch Neurol* 1998;55(5):674-680.

8. Proctor F, Riklan M, Cooper IS, Teuber HL. Judgment of visual and postural vertical in Parkinsonian patients. *Neurology* 1964;14:287-293.
9. Montgomery P, Silverstein P, Wichmann R, et al. Spatial updating in Parkinson's disease. *Brain and Cogn* 1993;23:113-126.
10. Boller F, Passafiume D, Keefe NC, et al. Visuospatial impairment in Parkinson's disease: Role of perceptual and motor factors. *Arch Neurol* 1984;41:485-490.
11. Brown RG, Marsden CD. Visuospatial function in Parkinson's disease. *Brain* 1986;109:987-1002.
12. Levin BE. Spatial cognition in Parkinson disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1990;4:161-170.
13. Schenck CH, Mahowald HW. REM sleep behavior disorder : clinical development and neuroscience perspective 16 years after its normal identification in Sleep. *Sleep* 2002;25:120-138.
14. Boeve BF, Silber M, Ferman, TJ, et al. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov disord* 2001,16:622-630.

15. 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 behaviour disorder. *Neurology* 1996;46:388-893.
16. 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.
17. 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.
18. Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology* 2002;59:1889-1894.
19. Ferini-Strambi L, Gioia DI, Castronovo V, et al. Neuropsychological assesment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD) Does the idiopathic form really exist? *Neurology* 2004;62:41-44.
20. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Möller JC, et al. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT SPECT. *Brain* 2005;128:126-37.

21. Ferrini-Strambi, L., Fantini, M.L., Zucconi, M., Castronovo, V., Oldant, A., Cappa, S. REM Sleep Behaviour disorder. *Neurol sci* 2005;26:186-192.
22. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson's disease in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Neurology* (in press).
23. Fantini L, Gagnon JF, Petit D et al. Slowing of EEG in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Ann Neurol* 2003;53:774-780.
24. Gagnon JF, Bédard MA, Petit D, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585-589.
25. Gagnon JF, Fantini ML, Bédard MA, et al. Association between waking EEG slowing and REM sleep behavior disorder in PD without dementia. *Neurology* 2004;62:401-406.
26. Prichep LS, John ER, Ferris SH, et al. Quantitative EEG correlates of cognitive deterioration in the elderly. *Neurobiol Aging* 1994;15:85-90
27. Fahn S, Elton R, Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*, vol. 2. Florham Park, NJ: M. Millan Healthcare information;1987:153-163

28. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;14:427-442.
29. Mc Keith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005;19:(Epub ahead of print)
30. American Psychiatric Association. DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washinton, DC: American Psychiatric Association, 1994.
31. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
32. Beck AT, Steer RA, Brown GK. The Beck Depression Inventory Second Edition. San Antonio, TX: The psychological corporation, 1996
33. Hobson DE, Lang AE, Martin WRW, et al. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson's disease. *JAMA* 2002;287:455-463.
34. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology: techniques and according systems for sleep stages of human subjects. Los Angeles Brain information service, Brain Research Institute, UCLA, 1968

35. Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: developmental scoring method. *Neurology* 1992;42:1371-1374.
36. American Academy of Sleep Medicine, Task Force Chair; Hauri PJ, Chairman. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Second edition, Westchester IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
37. Mattis S. Dementia rating scale: professional manual. In *Psychological Assessment Resources*: Odessa FL, 1998
38. Tiffin J. Perdue Pegbord: Examiner Manuel. Chicago: Science Research Associates, 1968.
39. Army individual test battery. Manual of directions and scoring, Washington DC: War dept, Adjutant General's office, 1944
40. Golden JC. Identification of brain disorders by stroop color and word test. *J Clin Psychol* 1976;32:654-648.
41. Benton AL, Hamsher K, Sivan AB. Multilingual aphasia examination. 3rd ed. Iowa City, IA: AJA Associates, 1983
42. Rey, A. L'examen Clinique en Psychologie. Paris: Presse Université de France, 1958.

43. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe. Arch Psychol 1944;30:206-356.
44. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd ed. San Antonio: Harcourt Brace & Company, 1997.
45. Gauthier L, DeHaut F, Joannette Y. The Bells Test: A quantitative and qualitative test for visual neglect. Int J Clin Neuropsychol 1989;11:49-54.
46. Gauthier L, Gauthier S, Joannette Y. Visual Neglect in Left-, Right-, and bilateral Parkinsonians. J clin exp neuropsychol 1985;7:145 (Abstract)
47. Brown RG, Jahanshahi M, Marsden CD. The execution of bimanual movements in patients with Parkinson's, Huntington's and cerebellar disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:295-297.
48. Sinforiani E, Zangaglia R, Manni R, et al. REM Sleep Behavior Disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. Mov Disord 2005;14:(online)
49. Boeve BF, Silber M.H., Ferman TJ, et al. REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. Neurology 1998;51:363-370.

50. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al. REM sleep behavior disorder and dementia: cognitive differences when compared with AD. *Neurology* 1999; 52:951-957.
51. Salmon DP, Galasko D, Hansen LA et al. Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. *Brain Cogn* 1996;31:148-165.
52. 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.
53. Noe E, Marder K, Bell KL, et al. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2004;19(1):60-67.
54. Aarsland D, Litvan I, Salmon D et al. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1215-1220.
55. Neufeld MY, Inzelberg R, Korczyn AD. EEG in demented and non-demented parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand* 1988;78:1-5.
56. Barber PA, Varma AR, Lloryd JJ, et al. The electroencephalogram in dementia with Lewy bodies. *Acta Neurol Scand* 2000;101:53-56.

57. Briel RC, 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.
58. Spampinato U, Habert MO, Mas JL, et al. (99mTc)-HM-PAO SPECT and cognitive impairment in Parkinson's disease: a comparison with dementia of the Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:87-92.
59. Antonini A, De Notaris R, Benti R, et al. Perfusion ECD/SPECT in the characterization of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2001;22:45-6.
60. Firbank MJ, Colloby SJ, Burn DJ, et al. Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuroimage* 2003;20:1309-1319.
61. 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.
62. 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.
63. Chase TN, Fedio P, Foster NL, et al. Wechsler Adult Intelligence Scale performance. Cortical localization by fluorodeoxyglucose F 18-positron emission tomography. *Arch Neurol* 1984;41:1244-1247.

64. Warrington EK, James M, Maciejewski C. The wais as lateralizing and localizing diagnostic instrument. *Neuropsychologia* 1986;24:223-239.
65. Wilde MC, Boake C, Sherer M. Wechsler Adult Intelligence Scaled-Revised Block Design Broken Configuration errors in nonpenetrating traumatic brain injury. *Appl Neuropsychol* 2000;7:208-214.
66. Aarsland D, Andersen K, Larsen et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60(3):387-392.
67. Biggins CA, Boyd JL. A controlled longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:566-571.
68. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Risk of dementia in Parkinson's disease. A community-based prospective study. *Neurology* 2001;56:730-736.

TABLES

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with Parkinson's disease with (PD-RBD) and without (PD-NRBD) REM sleep behavior disorder and control subjects

Characteristics	PD-RBD(n = 8)	PD-NRBD(n = 8)	Controls(n = 12)	p
Sex, Male/female	7/1	4/4	9/3	
Age, y	64.00 ± 9.50	65.38 ± 4.84	64.83 ± 7.74	NS
Educational Level, y	13.88 ± 4.16	16.25 ± 2.76	13.75 ± 3.08	NS
MMSE score ^a	28.38 ± 1.69	28.33 ± 1.75	29.00 ± 1.55	NS
DRS score ^b	134.38 ± 9.10	139.50 ± 2.39	139.58 ± 2.78	NS
Beck-II score ^c	8.14 ± 4.01	5.62 ± 3.50	5.25 ± 5.08	NS
Hoehn and Yahr ^d	1.50 ± 0.71	1.71 ± 0.70		NS
UPDRS ^e	11.83 ± 5.94	9.71 ± 5.19		NS
Disease duration, y	5.38 ± 1.51	5.50 ± 2.45		NS
Medication dosage converted in L-DOPA	409.75 ± 521.00	332.94 ± 206.00		NS

No difference was significant. Data expressed as mean ± SD

^a Mini Mental State Examination³¹

^b Dementia Rating Scale³⁷

^c Beck Depression Inventory³²

^d Hoehn and Yahr severity scale²⁸

^e Unified Parkinson's Disease Rating Scale²⁷

Table 2. Results of neuropsychological tests of patients with Parkinson's disease with (PD-RBD) and without (PD-NRBD) REM sleep behaviour disorder and control subjects

Tests	A PD-RBD Mean ± SD	B PD-NRBD Mean ± SD	C CONTROLS Mean ± SD	A-B	A-C	B-C
Purdue Pegboard						
Dominant Hand	16.75 ± 3.62	20.50 ± 4.72	22.90 ± 1.85	0.05	0.0009	NS
Non Dominant Hand	17.75 ± 2.60	20.50 ± 5.05	22.78 ± 2.68	NS	0.006	NS
Both Hands	13.25 ± 2.96	15.33 ± 2.66	18.67 ± 3.35	0.06	0.005	NS
Trail Making Test						
Trail A, sec.	42.50 ± 12.85	29.73 ± 6.34	40.21 ± 18.41	NS	NS	NS
Trail B, sec.	105.44 ± 51.29	86.70 ± 48.18	81.52 ± 32.10	NS	NS	NS
Stroop						
Interference Time, sec.	116.53 ± 41.43	117.20 ± 28.69	133.33 ± 42.33	NS	NS	NS
Interferences Errors	4.88 ± 4.76	4.13 ± 3.22	3.08 ± 2.97	NS	NS	NS
Verbal Fluency						
Morphologic	33.13 ± 7.85	34.38 ± 10.54	37.90 ± 8.67	NS	NS	NS
Semantic	29.25 ± 5.37	34.38 ± 7.43	34.00 ± 7.32	NS	NS	NS
RAVLT						
Total	44.63 ± 6.12	48.00 ± 7.70	48.58 ± 6.46	NS	NS	NS
Immediate recall	8.25 ± 2.49	9.88 ± 2.42	10.33 ± 2.49	NS	NS	NS
Delayed recall	8.50 ± 2.39	9.13 ± 2.70	10.25 ± 2.67	NS	NS	NS
Rey-O Figure						
Copy	30.31 ± 2.60	29.25 ± 3.88	29.95 ± 3.55	NS	NS	NS
Immediate recall	16.56 ± 4.91	15.68 ± 6.06	13.46 ± 4.28	NS	NS	NS
Delayed recall	15.94 ± 4.11	14.62 ± 6.59	14.25 ± 3.60	NS	NS	NS
Block Design, adjusted score	9.50 ± 1.31	12.00 ± 2.14	12.91 ± 3.02	0.04	0.005	NS
Bells Test, omission	5.63 ± 2.45	3.50 ± 2.67	2.75 ± 1.86	0.07	0.01	NS

FIGURE LEGEND**Figure 1**

Log-transformed relative EEG power during wakefulness in Parkinson's disease with (black bars) and without (white bars) REM sleep behavior disorder and in control subjects (gray bars) in five frequency bands, in each cortical region.

Figure 2

Log-transformed power spectrum in occipital region for patients with Parkinson's disease with (continuous line) and without (dashed line) REM sleep behavior disorder and control subjects (dotted line), represented by 1-Hz intervals.

Figure 1

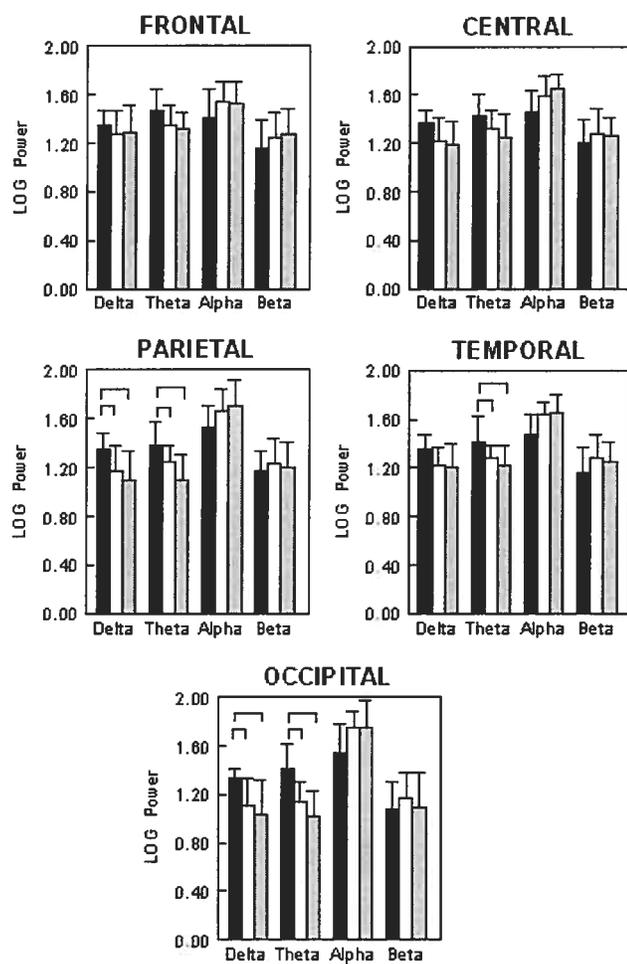
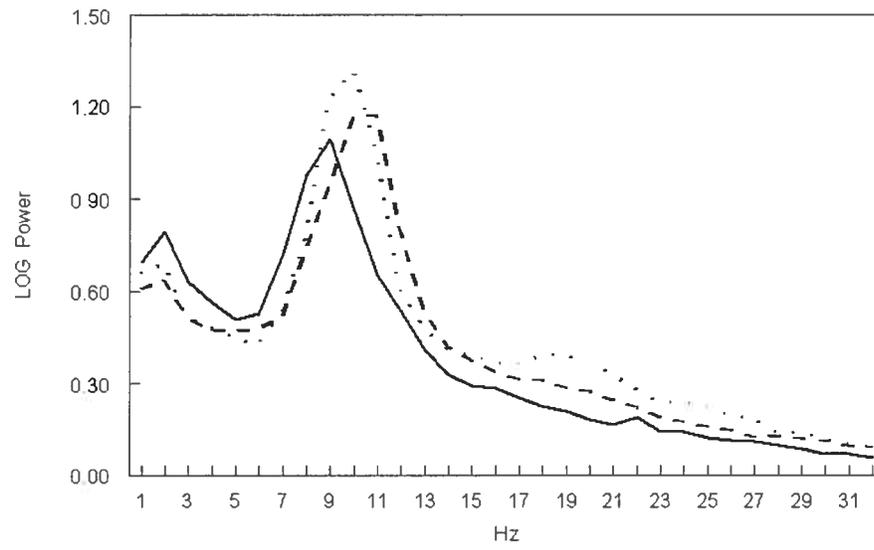


Figure 2



3. DISCUSSION GÉNÉRALE

Un des objectifs premiers de cette étude était d'étudier les composantes spectrales de l'EEG des patients atteints de la MP avec et sans TCSP dans le but de corroborer les résultats de l'étude de Gagnon et coll. (2004) qui montraient un ralentissement de l'EEG à l'éveil seulement chez les patients atteints d'une MP avec un TCSP. Les résultats de la présente étude montrent qu'effectivement seuls les patients avec une MP et un TCSP concomitant présentent un ralentissement de l'EEG comparativement aux patients avec une MP sans TCSP et aux sujets contrôles. Par ailleurs, le principal objectif de cette étude était d'évaluer les conséquences du TCSP sur le fonctionnement cognitif des patients atteints de la MP sans démence. Nos résultats montrent que les patients avec une MP et un TCSP présentent des déficits des habiletés visuo-constructives ainsi que des atteintes de la dextérité manuelle dominante comparativement aux patients qui ont une MP sans TCSP et aux sujets contrôles. De plus, les sujets avec une MP et un TCSP manifestent des déficits de l'attention visuo-spatiale ainsi que des atteintes de la dextérité manuelle avec la main non dominante et avec les deux mains simultanément comparativement aux sujets du groupe témoin. Nos trois groupes de sujets étaient appariés pour l'âge, la scolarité et aucun participant ne présentait de dépression ni de démence. De plus, aucune différence significative n'a été observée au niveau de la durée de la maladie, de la sévérité des symptômes moteurs et de la dose quotidienne de médication DA entre les deux groupes de patients avec la MP. Un contrôle rigoureux des variables confondantes a été effectué et par conséquent, cette étude suggère que le ralentissement de l'activité EEG ainsi que les atteintes du fonctionnement intellectuel qui sont observés chez les patients atteints d'une MP et d'un TCSP seraient associés à la présence du TCSP.

3.1. Résultats de l'analyse quantifiée de l'EEG

Les résultats de l'analyse quantifiée de l'EEG ont montré un ralentissement de l'activité électrique cérébrale à l'éveil, qui se caractérisait par une augmentation de la puissance spectrale dans les bandes de fréquence les plus lentes, delta et thêta, dans les régions postérieures ainsi que par une réduction de la fréquence occipitale dominante chez les patients atteints d'une MP avec TCSP comparativement aux patients atteints d'une MP sans TCSP et aux sujets contrôles. Des perturbations similaires de l'EEG ont déjà été observées dans la MP avec démence (Neufeld et al., 1988) ainsi que chez des patients avec une DCL (Briel et al., 1999 ; Barber et al., 2000). De plus, une hypoperfusion et un hypométabolisme dans les régions temporopariétales et occipitales ont été mis en évidence dans la MP avec démence (Spampinato et al., 1991; Antonini et al., 2001) et dans la DCL (Lobotesis et al., 2002; Minoshima et al., 2001). Évidemment, la présence d'un TCSP n'a jamais été investiguée dans ces études. Par conséquent, toutes ces observations pourraient être expliquées par l'existence d'une atteinte fonctionnelle touchant plus spécifiquement les régions postérieures du cortex qui serait sous-jacente à la présence du TCSP.

Le ralentissement de l'activité EEG que nous observons chez les patients atteints d'une MP avec TCSP ne semble pas avoir été causé par une somnolence accrue chez ces sujets. En effet, nous avons pris soin de demander à chacun des sujets d'ouvrir et de fermer les yeux afin d'éviter qu'ils ne somnolent pendant l'enregistrement de l'EEG. De plus, tous les sujets ont complété l'échelle de somnolence du Epworth (Johns, 1991), un test standardisé qui permet d'obtenir une mesure subjective du degré de somnolence. Les résultats à ce test n'indiquent aucune différence significative entre les

trois groupes de sujets. Par ailleurs, il est bien documenté que la médication DA utilisée dans le traitement de la MP, la levodopa, a pour effet de moduler l'activité électrique cérébrale. Dans le but de contrôler l'effet de la médication sur l'activité EEG, nous avons effectué l'enregistrement le matin, avant la première prise de la médication DA. Par ailleurs, l'absence de différence significative au niveau de la dose quotidienne de médicaments DA entre les deux groupes de sujets avec MP suggère que le ralentissement de l'EEG observé chez le groupe avec TCSP ne résulte pas de la consommation d'agents DA.

3.2. Résultats neuropsychologiques

Nos résultats montrent que les patients atteints d'une MP avec un TCSP présentent des performances inférieures au sous-test des dessins avec blocs du WAIS-III comparativement aux patients atteints d'une MP sans TCSP et aux sujets témoins. Cela suggère des atteintes des habiletés visuo-constructives chez les patients atteints d'une MP avec TCSP. Toutefois, une baisse de la performance à cette épreuve pourrait également être sous-jacente à des déficits des habiletés visuo-perceptuelles, de l'organisation visuo-spatiale, ou encore des fonctions visuo-motrices, qui sont toutes des fonctions nécessaires pour la réussite de cette tâche. Ainsi, pour les études futures, il serait pertinent d'investiguer la nature exacte des troubles visuo-constructifs que nous avons observés chez les patients atteints d'une MP avec TCSP. Par ailleurs, des études antérieures ont déjà mis en évidence des déficits au sous-test des dessins avec blocs chez des patients atteints d'une MP sans démence (Girotti et al., 1988; Goldman et al., 1998). Il serait possible que les résultats de ces études puissent être expliqués par la présence d'un TCSP non diagnostiqué chez les patients étudiés.

L'épreuve de repérage de cloches est une tâche d'attention visuo-spatiale qui a été développée, initialement, afin de détecter des troubles d'héminégligence. Nos résultats montrent que les patients atteints d'une MP avec TCSP commettent significativement plus d'erreurs d'omission de cloches comparativement aux contrôles. Nous n'avons pas observé de patron d'omission pouvant suggérer un trouble d'héminégligence chez nos sujets atteints d'une MP avec TCSP. Ainsi, nous suggérons que ces patients présenteraient un trouble d'attention visuo-spatiale comparativement aux sujets contrôles. Selon nos connaissances, une seule étude a évalué l'attention visuo-spatiale chez des patients atteints d'une MP sans démence à l'aide de l'épreuve de repérage de cloches. Les résultats de cette étude indiquaient que les patients atteints d'une MP avec des symptômes moteurs latéralisés à gauche omettaient davantage de cloches que les patients atteints d'une MP avec des symptômes moteurs bilatéraux et les contrôles (Gauthier et al., 1985). Il aurait été intéressant d'étudier la latéralité des symptômes moteurs chez les patients atteints de la MP avec et sans TCSP et de mettre en relation cette variable avec la performance des sujets aux épreuves neuropsychologiques, mais le nombre de sujets dans la présente étude était insuffisant.

Le Purdue Pegboard est une épreuve qui permet de déceler des déficits de la dextérité manuelle. Plusieurs études ont déjà démontré que les patients avec une MP performaient moins bien que les sujets contrôles à cette tâche (Boller et al., 1984; Brown et al., 1993). Par ailleurs, nos résultats à l'épreuve du Purdue Pegboard montrent que seuls les patients atteints d'une MP avec TCSP présentent des performances significativement inférieures à celles des sujets contrôles dans les trois conditions associées à la tâche, soit avec la main dominante, avec la main non dominante et avec

les deux mains. Particulièrement dans la condition avec la main dominante, les patients atteints d'une MP avec TCSP présentent des performances significativement inférieures comparativement à la fois aux patients avec une MP sans TCSP et aux sujets contrôles. Les performances des patients atteints d'une MP sans TCSP ne diffèrent pas significativement des sujets contrôles pour aucune des trois conditions de la tâche. Ainsi, la performance des patients atteints d'une MP avec TCSP à l'épreuve du Purdue Pegboard ne semble pas pouvoir être expliquée par la présence de la MP, mais bien par celle du TCSP. Il serait possible que la physiopathologie du TCSP dans la MP puisse produire des atteintes supplémentaires du système extrapyramidal, ce qui provoquerait des déficits de la dextérité manuelle fine. Toutefois, cette hypothèse devrait être vérifiée dans une autre étude avec plus de participants.

Une étude récente a également observé des déficits cognitifs chez des patients atteints d'une MP avec TCSP comparativement aux patients atteints d'une MP sans TCSP (Sinforiani et al., 2005). Cette étude portait sur les troubles du fonctionnement exécutif chez ces patients en raison de leur performance à l'épreuve du Wisconsin (WSCT). Contrairement aux résultats obtenus dans cette étude, nous n'avons pas observé de déficits du fonctionnement exécutif chez nos sujets. Cela pourrait être expliqué par le fait que les patients que nous avons étudiés étaient à un stade beaucoup moins avancé de la maladie comparativement aux patients de cette étude. Il serait possible que des atteintes des fonctions exécutives puissent se manifester au cours de la progression de la maladie chez les patients atteints d'une MP avec un TCSP. La divergence des résultats entre nos deux études pourrait également être expliquée par une différence quant aux tests neuropsychologiques utilisés. En effet, les épreuves que nous avons utilisées

n'étaient peut-être pas suffisamment sensibles pour permettre de détecter une atteinte des fonctions exécutives de haut niveau et inversement l'étude de Sinforiani et coll. (2005) ne comportait pas d'épreuve mesurant les fonctions visuo-constructives, l'attention visuo-spatiale et la dextérité manuelle. De plus, cette étude comportait plusieurs lacunes méthodologiques. Entre autre, la moyenne des scores à l'Examen du Mini-Mental était de 24.37 ± 3.50 pour le groupe de sujets atteints de la MP avec TCSP et de 26.30 ± 2.10 pour les patients atteints de la MP sans TCSP, ce qui suggère que certains des sujets inclus dans le groupe des patients atteints de la MP avec TCSP présentaient une démence selon les normes établies pour ce test. De plus, le TCSP n'a pas été diagnostiqué selon l'enregistrement PSG, et ainsi seuls les cas de TCSP les plus sévères pourraient avoir été inclus. Cette étude ne possédait pas non plus de groupe de sujets témoins.

Une seule étude a évalué le rendement intellectuel des sujets avec un TCSP idiopathique sans démence et celle-ci a montré des atteintes au niveau des fonctions visuo-constructives et de l'apprentissage visuo-spatial (Ferrini-Strambi et al., 2003). La démence dans le TCSP a fait l'objet d'investigations un peu plus approfondies. Le portrait neuropsychologique observé chez ces patients se caractérise principalement par des déficits visuo-constructifs et des troubles de l'organisation perceptuelle (Boeve et al., 1998; Ferman et al., 1999). Des déficits similaires ont également été rapportés dans la MP avec démence (Aarsland et al., 2003; Noe et al., 2004) ainsi que dans la DCL (Salmon et al., 1996; Petit, 1998; Simard, 2000). Les atteintes du fonctionnement cognitif qui ont été observées chez les patients avec un TCSP se rapprochent de celles que nous avons observé chez nos sujets avec une MP et un TCSP.

Nos résultats semblent démontrer que la présence du TCSP pourrait être associée à la présence de déficits du fonctionnement cognitif, touchant plus spécifiquement les fonctions visuo-constructives, l'attention visuo-spatiale et la dextérité manuelle. Ces résultats sont intéressants puisqu'ils indiquent la présence d'atteintes des fonctions cognitives sous-tendues par les régions postérieures du cerveau, où le ralentissement de l'EEG à l'éveil a été observé. Cependant, nous ne pouvons pas exclure que ces déficits puissent avoir été causés par des atteintes des circuits sous-cortico-frontaux qui sont bien connus pour être affectés dans la MP.

3.3. Relation entre l'EEG et la neuropsychologie

Nous avons observé une corrélation négative entre la puissance spectrale dans la bande de fréquence delta dans les régions pariétales et occipitales, et la performance des patients atteints d'une MP avec TCSP au sous test des dessins avec blocs. Ainsi, cette relation montre que les déficits des habiletés visuo-constructives que nous observons chez ces patients seraient associés au ralentissement de l'activité EEG dans les régions pariétales et occipitales. Cette relation est consistante avec les résultats des études précédentes qui ont déjà mis en évidence l'implication des lobes pariétaux au niveau du fonctionnement visuo-constructif. En effet, une étude en imagerie par tomographie par émission de positron (TEP) montrait qu'une augmentation du métabolisme cérébral dans les régions pariétales postérieures était associée avec l'exécution de la tâche des dessins avec blocs chez des sujets normaux (Chase et al., 1984). De plus, d'autres études ont déjà démontré que des lésions au niveau des lobes pariétaux provoquaient des déficits à cette épreuve (Warrington et al., 1986; Wilde et al., 2000).

3.4. Limites de cette étude

Une des limites de cette étude est reliée à la taille de l'effectif de l'échantillon des patients atteints de la MP. En effet, les deux échantillons de patients atteints de la MP avec et sans TCSP étaient tous deux constitués de huit sujets, ce qui pourrait avoir contribué à diminuer la puissance statistique, surtout lors des analyses corrélationnelles. De plus, le groupe de patients MP avec TCSP était constitué d'un nombre nettement plus élevé d'hommes. En effet, parmi les 16 patients atteints de la MP qui ont passé une nuit d'enregistrement PSG pour cette étude, 7 hommes et une seule femme présentaient les critères diagnostics du TCSP. Or, des études ont déjà mis en évidence que le TCSP idiopathique affecterait majoritairement les hommes (Schenck & Mahowald, 2002), et qu'il y aurait également davantage d'hommes atteints d'une MP avec TCSP que de femmes (Gagnon et al., 2002).

3.6. Conclusion de cette étude

Récemment, une étude longitudinale montrait que les trois quarts des patients atteints d'une MP évolueraient vers une démence sur une période d'environ huit ans (Aarsland et al., 2003). Plusieurs facteurs tels que l'âge avancé, l'apparition tardive de la maladie, l'augmentation de la durée de la maladie ainsi que l'augmentation de la sévérité des symptômes moteurs seraient associés à un risque plus élevé de développer une démence chez ces patients (Ebmeier et al., 1990; Mayeux et al., 1992; Biggins et al., 1992; Glatt et al., 1996; Aarsland et al., 2001).

Les résultats de la présente étude, ainsi que ceux de l'étude de Gagnon et coll. (2004), montrent que seuls les patients atteints d'une MP avec TCSP présentent un

ralentissement de l'activité EEG similaire à celui observé dans la MP avec démence et dans la DCL. De plus, nos résultats démontrent que, parmi un échantillon de patients non déments atteints de la MP, seulement ceux qui ont un TCSP concomitant présentent des déficits du fonctionnement cognitif qui sont semblables à ceux observés chez des patients atteints du TCSP avec démence et chez des patients avec une DCL. À la lumière de ces résultats, le TCSP dans la MP pourrait apparaître comme un facteur de risque supplémentaire de développer une démence qui posséderait les caractéristiques de la DCL. Il serait donc important d'effectuer le suivi à long terme des patients atteints d'une MP avec et sans TCSP afin de vérifier cette hypothèse.

6. RÉFÉRENCES

Aarsland, D., Tandberg, E., Larsen, J.P. & Cummings, J.L. (1996). Frequency of dementia in Parkinson disease. Archives of Neurology, *53*, 538-542.

Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A., Nielsen, H, & Kragh-Sorensen, P. (2001). Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. Neurology, *56*, 730-736.

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

Aarsland, D., Litvan, I., Salmon, D., Galasko, D., Wentzel-Larsen, T. & Larsen, J.P. (2003). Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, *74*, 1215-1220.

Alexander, G.E., De Long, M.R. & Strick, P.L. (1986). Parallel organisation of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annual Review of Neurosciences, *9*, 357-381.

American Academy of Sleep Medicine, Task Force Chair; Hauri PJ, Chairman.

(2005). The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. (2th ed.). Westchester IL: American Academy of Sleep Medicine.

American Sleep Disorders Association. (1997). International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual. (pp. 177-180). Rochester, MN: American Sleep Disorders Association.

Antonini, A., De Notaris, R., Benti, R., De Gaspari, D. & Pezzoli, G. (2001). Perfusion ECD/SPECT in the characterization of cognitive deficits in Parkinson's disease. Neurological Sciences, 22, 45-46.

Apaydin, H., Ahlskog, J.E., Parisi, J.E., Boeve, B.F. & Dickson, D.W. (2002). Parkinson's disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. Archives of Neurology, 59, 102-112.

Arnulf, I. (2005). Excessive daytime sleepiness in parkinsonism. Sleep Medicine Review, 9, 185-200.

Askenasy, J.M. & Yahr, M.D. (1985). Reversal of sleep disturbance in Parkinson's disease by antiparkinsonian therapy : A preliminary study. Neurology, 35, 527-532.

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

- Barber, P.A., Varma, A.R., Lloryd, J.J., Haworth, B., Snowden, J.S. & Neary, D. (2000). The electroencephalogram in dementia with Lewy bodies. Acta Neurologica Scandinava, 101, 53-56.
- Barnes, T.D., Kubota, Y., Hu, D., Jin, D.Z. & Graybiel, A.M. (2005). Activity of striatal neurons reflects dynamic encoding and recoding of procedural memories. Nature, 437, 1158-61.
- Berheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K. & Seitelberger, F. (1973). Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. Journal of the Neurological Sciences, 20, 415-455.
- Biggins, C.A., Boyd, J.L., Harrop, F.M., Madeley, P., Mindham, R.H., Randall, J.I. & Spokes, E.G. (1992). A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 55, 566-571.
- Boeve, B.F., Silber, M.H., Ferman, T.J., Kokmen, E., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Parisi, J.E., Olson, E.J. & Petersen, R.C. (1998). REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. Neurology; 51, 363-370.

Boeve, B.F., Silber, M., Ferman, T., Lucas, J. & Parisi, J. (2001). Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. Movement Disorders, 16, 622-630.

Boeve, B.F., Silber, M.H., Parisi, J.E., Dickson, D.W., Ferman, T.J., Beraroch, E.E., Schmeichel, A.M., Smith, G.E., Petersen, R.C., Ahlskog, J.E., Matsumoto, J.Y., Knopman, D.S., Schenck, C.H. & Mahowald, M.W (2003). Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. Neurology, 61, 40-45.

Boller, F., Passafiume, D., Keefe, N.C., Rogers, K., Morrow, L. & Kim, Y. (1984). Visuospatial impairment in Parkinson's disease: Role of perceptual and motor factors. Archive of Neurology, 41, 485-490.

Borbély, A.A., Baumann, F., Brandeis, D., Strauch, I. & Lehmann, D. (1981). Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 51, 483-493.

Bowen, F.P. (1976). Behavioral alterations in patients with basal ganglia lesions. In Yahr, M.D. (Ed.), The basal ganglia. New York: Raven Press.

Braak, H., Rub, U., Gai, W.P. & Del Tredici, K. (2003). Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. Journal of Neuronal Transmission, 110, 517-536.

- Braak, H., Ghebremedhin, E. & Rub, U. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. Cell and Tissue Research, 318, 121-134.
- Bradley, V.A., Welch, J.L. & Dick, D.J. (1989). Visuospatial working memory in Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 52, 1228-1235.
- Briel, R.C, McKeith, I.G., Barker, W.A., Hewitt, Y., Perry, R.H., Ince, P.G. & Fairbairn, A.F. (1999). EEG findings in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 66, 401-403.
- Brown, R.G. & Marsden, C.D. (1986). Visuospatial function in Parkinson's disease. Brain, 109, 987-1002.
- Brown, R.G. & Marsden, C.D. (1987). Neuropsychology and cognitive function in Parkinson's disease: an overview. In Marsden, C.D. & Fahn, S. (Eds.), Movement Disorders 2 (pp. 99-123). London: Butterworths.
- Brown, R.G. & Marsden, C.D. (1988). 'Subcortical dementia': the neuropsychological evidence. Neuroscience, 25, 363-387.

- Brown, R.G., Jahanshahi, M. & Marsden, D.C. (1993). The execution of bimanual movements in patients with Parkinson's, Huntington's and cerebellar disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 56, 295-297.
- Calne, D.B., Snow, B.J. & Lee, C. (1992). Criteria for diagnosing Parkinson's disease. Annals of Neurology, 32, S125-127.
- Chase, T.N., Fedio, P., Foster, N.L., Brooks, R., Di Chiro, G. & Mansi, L. (1984). Wechsler Adult Intelligence Scale performance. Cortical localization by fluorodeoxyglucose F 18-positron emission tomography. Archives of Neurology, 41, 1244-1247.
- Comella, C.L., Tanner, C.M. & Ristanovic, R.K. (1993). Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations. Annals of Neurology, 34, 710-714.
- Comella, C.L., Nardine, T.M., Diederich, N.J. & Stebbins, G.T. (1998). Sleep-related violence, injury and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. Neurology, 51, 526-529.
- Cooper, J.A., Sagar, H.J., Jordan, N., Harvey, N.S., & Sullivan, E.V. (1991). Cognitive impairment in early untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. Brain, 114, 2095-2122.

Cummings, J.L. (1986). Subcortical dementia: Neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology. British Journal of psychiatry, 149, 682-697.

Cummings, J.L. (1988). Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 1, 24-36.

D'Esposito, M., Detre, J.A., Alsop, D.C., Shin, R.K., Atlas, S. & Grossman, M. (1995). The neural basis of the central executive system of working memory. Nature, 378, 279-281.

Dubois, B., Boller, F., Pillon, B. & Agid, Y. (1991) Cognitive deficits in Parkinson's disease. In Boller F. & Grafman J. (Eds.). Handbook of Neuropsychology, vol 5. (pp.195-240). Amsterdam: Elsevier Sciences Publishers B.V.

Ebmeier, K.P., Calder, S.A., Crawford, J.R., Stewart, L., Besson, J.A. & Mutch, W.J. (1990). Clinical features predicting dementia in idiopathic Parkinson's disease: a follow-up study. Neurology, 40, 1222-1224.

El-Awar, M., Becker, J.T., Hammond, K.M., Nebes, R.D. & Boller, F. (1987). Learning deficit in Parkinson's disease. Comparison with Alzheimer's disease and normal aging. Archives of Neurology, 44, 180-184.

- Factor, S.A., McAlarney, T., Sanchez-Ramos, J.R. & Weiner, W.J. (1990). Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. Movement Disorders, *5*, 280-285.
- Ferini-Strambi, L., Gioia, D.I., Castronovo, V., Oldani, A., Zucconi, M. & Cappa, S.F. (2004). Neuropsychological assesment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD) Does the idiopathic form really exist? Neurology, *62*, 41-44.
- Ferman, T.J., Boeve, B.F., Smith, G.E., Silber, M.H., Kokmen, E., Peterson R.C. & Ivnik, R.J. (1999). REM sleep behavior disorder and dementia: cognitive differences when compared with AD. Neurology, *52*, 951-957.
- Friedman, A. (1980). Sleep pattern in Parkinson's disease. Acta Medica Polona, *21*, 193-199.
- Gagnon, J.F., Bédard, M.A., Petit, D., Fantini, L., Panisset, M., Rompré, S. & Montplaisir, J. (2002). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. Neurology, *59*, 585-589.
- Gagnon, J.F., Fantini, M.L., Bédard, M.A., Petit, D., Carrier, J., Rompré, S., Décary, A., Panisset, M. & Montplaisir, J. (2004). Association between waking EEG slowing and REM sleep behavior disorder in PD without dementia. Neurology, *62*, 401-406.
- Garcia-Borreguero, D., Larrosa, O. & Bravo, M. (2003). Parkinson's disease and sleep. Sleep Medecine Review, *7*, 115-129.

- Gauthier, L., Gauthier, S. & Joanette, Y. (1985). Visual Neglect in Left-, Right-, and bilateral Parkinsonians. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 7, 145 (Abstract).
- Gelb, D.J., Oliver, E. & Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson's disease. Archives of Neurology, 56, 33-39.
- German, D.C., Manaye, K.F. White, C.L. Woodward, D.J., McIntire, D.D., Smith, W.K., Kalaria, R.N. & Mann, D.M. (1992). Disease-specific patterns of locus coeruleus cell loss. Annals of Neurology, 32, 667-676.
- Gibb, W.R.G., Scott, T. & Lees, A.J. (1991). Neuronal inclusions of Parkinson's disease. Movement Disorders, 6, 2-11.
- Girotti, F., Soliveri, P., Carella, F., Geminiani, G., Aiello, G. & Caracenie, T. (1988). Role of motor performance in cognitive processes of parkinsonian patients. Neurology, 38, 537-540.
- Glatt, S.L., Hubble, J.P., Lyons, K., Paolo, A., troster, A.I., Hassanein, R.E. & Koller, W.C. (1996). Risk factors for dementia in Parkinson's disease: effect of education. Neuroepidemiology, 15, 20-25.

- Goldman, W.P., Baty, J.D., Bucklers, V.D., Sahrman, S. & Morris, J.C. (1998). Cognitive and motor functioning in Parkinson disease: subjects with and without questionable dementia. Archives of Neurology, *55*, 674-680.
- Goldman-Rakic, P.S. (1995). Cellular basis of working memory. Neuron, *14*, 477-485.
- Helkala, E.L., Laulumaa, V., Soininen, H. & Riekkinen, P.J. (1988). Recall and recognition memory in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. Annals of Neurology, *24*, 214-217.
- Hendricks, J., Morrison, A. & Mann, G. (1982). Different behaviors during paradoxal sleep without atonia depend on pontine lesion site. Brain Research, *239*, 81-105.
- Hirsch, E.C., Graybiel, A.M., Duyckaert, C. & Javoy-Agid, F., (1987). Neuronal loss in the pedunclopontine tegmentale nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, *84*, 5976-5980.
- Hirsch, E.C., Graybiel, A.M., & Agid, Y.A. (1988). Melanized dopaminergic neurons are differently susceptible to degeneration in Parkinson's disease. Nature, *334*, 345-348.
- Hoehn, M.M. & Yahr, M.D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology, *14*, 427-442.

- Hornykiewicz, O. & Kish, S.J. (1987). Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. Advance in Neurology, 45, 19-34.
- Hughes, T.A., Ross, H.F., Musa, S., Bhattacharjee, S., Nathan, R.N., Mindham, R.H. & Spokes, E.G. (2000). A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. Neurology, 54, 1596-1602.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L. & Lees, A.J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 55, 181-184.
- Hurtig, H.I., Trojanowski, J.Q., Galvin, J., Ewbank, D., Schmidt, M.L., Lee, V.M., Clark, C.M., Glosser, G., Stern, M.B., Gollomp, S.M. & Arnold, S.E. (2000). Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. Neurology, 54, 1916-1921.
- Jellinger, K. (1986). Pathology of Parkinson's disease. In Fahn, S., Marsden, C.D., Jenner, P. et al., (eds) Recent developments in Parkinson's disease. (pp. 33-66). New York : Raven Press.
- Johns, M.W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep, 14, 540-545.

- Jones, B.E. (2000). Basic mechanisms of sleep-wake states. In Kryger, M.H., Roth, T., Dement, W.C., (Eds). Principles and practice of sleep medicine. 3rd ed. (pp. 134-154). Philadelphia: Saunders.
- Kales, A., Ansel, R.D., Markham, C.H., Scharf, M.B. & Tan, T.L. (1971). Sleep in patients with Parkinson's disease and normal subjects prior to and following levodopa administration. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 12, 397-406.
- Koller, W.C. & Montgomery, E.B. (1997). Issues in the early diagnosis of Parkinson's disease. Neurology, 49, S10-25.
- Kosaka, K., Yoshimura, M., Ikeda, K. & Budka, H. (1984). Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new disease? Clinical Neuropathology, 3, 185-192.
- Kumar, S., Bhatia, M. & Behari, M. (2002). Sleep disorders in Parkinson's disease. Movement Disorders, 17, 775-781.
- Lai, Y.Y. & Siegle, J.M. (1999). Muscle atonia in REM sleep. In Mallick BN, Inoué S (Eds), Rapid Eye Movement Sleep, (pp. 69-90). Marcel Dekker Inc. New-York.
- Lees, A.J., Blackburn, N.A. & Cambell, V.L. (1988). The nighttime problem of parkinson's disease. Clinical Neuropharmacology, 11, 512-519.

Levin, B.E. (1990). Spatial cognition in Parkinson disease. Alzheimer Disease and Associated Disorders, 4, 161-170.

Levin, B.E., Llabre, M.M., Reisman, S., Weiner, W.J., Sanchez-Ramos, J., Singer, C. & Brown, M.C. (1991). Visuospatial impairment in Parkinson's disease. Neurology, 41, 365-369.

Lezak, M.D., Howieson, D.B. & Loring, D.W. (2004). Neuropsychological assessment. (4th ed.), New York: Oxford University Press.

Litvan, I., Mohr, E., Williams, J., Domez, C. & Chase, T.N. (1991). Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's disease and Alzheimer's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 54, 25-29.

Lobotesis, K., Fenwick, J.D., Phipps, A., Ryman, A., Swann, A., Ballard, C., McKeith, I.G. & O'Brien, J.T. (2001). Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. Neurology, 56, 643-649.

Mahowald MW & Schenck CH. (2000). REM sleep parasomnia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, (eds). Principles and practice of sleep medicine, (3rd ed) (pp. 724-741). WB. Saunderd company Philadelphia.

- Marder, K., Tang, M.X., Cote, L., Stern, Y., Mayeux, R. (1995). The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. Archives of Neurology, 52, 695-701.
- Marié, R.M., Rioux, P., Eustache, F., Travère, J.M., Lechevalier, B. & Baron, J.C. (1995). Clues about the functional anatomy of verbal working memory : a study of resting brain glucose metabolism in Parkinson's disease. European Journal of Neurology, 2, 83-94.
- Mattila, P.M., Rinne, J.O., Helenius, H., Dickson, D.W. & Roytta, M. (2000). .Alpha-synuclein immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. Acta Neuropathologica (Berl), 100, 285-290.
- Mayeux, R., Denaro, J., Hemenegildo, N., Marder, K., Tang, M.X. & Stern, Y. (1992). A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. Relationship to age and gender. Archives of Neurology, 49, 492-497.
- McFadden, L., Mohr, E., Sampson, M., Mendis, T. & Grimes, J.D. (1996). A profile analysis of demented and nondemented Parkinson's disease patients. Advance in Neurology, 69, 339-341.

- McKeith, I.G., Ballard, C.G. & Perry, R.H., Ince, P.G., O'Brien, J.T., Neill, D., Lowery, K., Jaros, E., Barber, R., Thompson, P., Swann, A., Fairbairn, A.F. & Perry, E.K. (2000). Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. Neurology, *54*, 1050-1058.
- Minoshima, S., Foster, N.L., Sima, A.A., Frey, K.A., Albin, R.L. & Kuhl, D.E. (2001). Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. Annals of Neurology, *50*, 358-365.
- Monchi, O., Petrides, M., Dyon, J., Postuma, R.B., Worsley, K. & Dagher, A. (2004). Neural bases of set shifting deficits in Parkinson's disease. Journal of Neuroscience, *24*, 702-710.
- Montgomery, P., Silverstein, P., Wichmann, R., Fleischaker, K. & Andberg, M. (1993). Spatial updating in Parkinson's disease. Brain and Cognition, *23*, 113-126.
- Mouret, J. (1975). Differences in sleep in patients with Parkinson's disease. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, *38*, 653-657.
- Nakano, I. & Hirano, A. (1984). Parkinson's disease : neuron loss in the nucleus basalis without concomitant Alzheimer's disease. Annals of Neurology, *37*, 42-46.
- Nauseida, P.A. (1987). Sleep disorders. In Koller WC, (Eds), Handbook of Parkinson's disease (pp.371-380). New York: Marcel Dekker Inc.

- Neufeld, M.Y., Inzelberg, R. & Korczyn, A.D. (1988). EEG in demented and non-demented parkinsonian patients. Acta of Neurologica Scandinava, 78, 1-5.
- Noe, E., Marder K., Bell, K.L., Jacobs, D.M., Manly, J.J. & Stern, Y. (2004). Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. Movement Disorders, 19, 60-67.
- Oerlemans, W.G. & de Weerd, A.W. (2002). The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease: A self-reported, community-based survey. Sleep medicine, 3, 147-149.
- Ohayon, M.M., Caulet, M. & Priest, R.G. (1997). Violent behavior during sleep. Journal of Clinical Psychiatry, 58, 369-376.
- Olson, E.J., Boeve, B.F. & Sliber, M.H. (2000). Rapid eyes movement sleep behavior disorder : demographic, clinical and labotary finding in 93 cases. Brain, 123, 331-339.
- Onofri, M., Thomas, A., D'Andreamatteo, G., Iacono, D., Luciano, A.L., Di Rollo, A., Di Mascio, R., Ballone, E. & Di Iorio, A. (2002) Incidence of RBD and hallucination in patients affected by Parkinson's disease: 8-year follow-up. Neurological Sciences, 23, S91-S94

- Owen, A.M., Iddon, J.L., Hodges, J.R., Summers, B.A. & Robbins, T.W. (1997). Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. Neuropsychologia, 35, 519-532.
- Owen, A.M., Doyon, J., Dagher, A., Sadikot, A. & Evans, A.C. (1998). Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. Brain, 121, 949-965.
- Pentilla, M., Partanen, J.V., Soininen, H. & Riekkinen, P.J. (1985). Quantitative analysis of occipital EEG in different stages of Alzheimer's disease. Electroencephalographic Clinical Neurophysiology, 60, 1-6.
- Pillon, B., Dubois, B., Ploska, A. & Agid, Y. (1991). Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. Neurology, 41, 634-643.
- Pillon, B., Deweer, B., Agid, Y. & Dubois, B. (1993). Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease. Archives of Neurology, 50, 374-379.
- Pillon, B., Agid, Y. & Dubois, B. (1996a). Le rôle des ganglions de la base dans l'organisation cognitive et comportementale. In Botez, M.I. (Ed.), Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement. Montréal : Les Presses de l'Université de Montréal.

- Pillon, B., Ertle S., Deweer, S., Sarazin, M., Agid, Y. & Dubois, B. (1996b). Memory for spatial location is affected in Parkinson's disease. Neuropsychologia, 34, 77-85.
- Plazzi, G., Corsini, R., Provini, F., Pierangele, G., Martinelli, P., Montagna, P., Lugaresi, E. & Cortelli, P. (1997). REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy. Neurology, 48, 1094-1097.
- Poceta, J.S., Erman, M.K. & Milter, M.M. (1991). Sleep disorder in patients with Parkinson's disease. Sleep Research, 20, 441 (Abstract).
- Postle, B.R. Jonides, J., Smith, E.E. Corkin, S. & Growdon, J.H. (1997). Spatial, but not object, delayed response is impaired in early Parkinson's disease. Neuropsychology, 11, 171-9.
- Prichep, L.S., John, E.R., Ferris, S.H., Reisberg, B., Almas, M., Alper, K. & Cancro, R. (1994). Quantitative EEG correlates of cognitive deterioration in the elderly. Neurobiology of Aging, 15, 85-90.
- Price, K.S., Farley, I.J. & Hornykiewicz, O. (1978). Neurochemistry of Parkinson's disease: relation between striatal and limbic dopamine. Advance in Biochemical Psychopharmacology, 19, 293-300.

- Primavera, A. & Novello, P. (1992). Quantitative electroencephalography in Parkinson's disease, dementia, depression and normal aging. Neuropsychobiology, 25, 102-105.
- Prinz, P. & Vitiello, M.V. (1989). Dominant occipital alpha rhythm frequency in early stage Alzheimer's disease and depression. Electroencephalographic Clinical Neurophysiology, 73, 427-432.
- Proctor, F., Riklan, M., Cooper, I.S. & Teuber, H.L. (1964). Judgment of visual and postural vertical in Parkinsonian patients. Neurology, 14, 287-293.
- Raskin, S.A., Borod, J.C. & Tweedy, J.R. Set-shifting and spatial orientation in patients with Parkinson's disease. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 14, 801-821.
- Rye, D.B. (1997). Contribution of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. Sleep, 20, 757-788.
- Rye, D.B., Johnston, L.H., Watts, R.L. & Bliwise, D.L. (1999). Juvenile Parkinson's disease with REM sleep behavior disorder, sleepiness, and daytime REM onset. Neurology, 53, 1868-1870.

- Salmon, D.P., Galasko, D., Hansen, L.A., Masliah, E., Butters, N., Thal, L.J. & Katzman, R. (1996). Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. Brain Cognition, 31, 148-165.
- Sarazin, M., Deweer, B., Merkl, A., Von Poser, N., Pillon, B. & Dubois, B. (2002). Procedural learning and striatofrontal dysfunction in Parkinson's disease. Movement Disorders, 17, 265-273.
- Schenck, C.H., Bundlie, S.R., Ettinger, M.G. & Mahowald, H.W. (1986). Chronic behavioural disorders of human REM Sleep: A New catagorie of parasomnia. Sleep, 9, 293-308.
- Schenck, C.H., Bundlie, S.R. & Mahowald, M.W., (1996). Delayed emergence of a Parkinson disorder in 38p.cent of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. Neurology, 46, 388-393.
- Schenck, C.H. & Mahowald, H.W. (2002). REM sleep behavior disorder : clinical development and neuroscience perspective 16 years after its normal identification in Sleep. Sleep, 25, 120-138.
- Schenck, C.H., Bundlie, S.R. & Mahowald, M.W. (2003) REM Behavior Disorder (RBD): Delayed Emergence of Parkinsonism and/or dementia in 65 % of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and an analysis of the minimun & maximum tonic and/or pahsic electromyographic abnormalities foud during REM sleep. Sleep, 26, A316, (Abstract)

- Sforza, E., Krieger, J. & Petiau, C. (1997). REM sleep behavior disorder: clinical and physiopathological finding. Sleep medicine review, 1, 57-69.
- Silber M.H. & Ahlskog, J.E. (1992). REM sleep behavior disorder in parkinsonian syndromes. Sleep Research, 21, 313 (Abstract).
- Silber M.H. & Ahlskog, J.E. (1993). REM sleep behavior disorder and Parkinson's disease. Neurology, 43, 338 (Abstract).
- Simard, M., van Reekum, R. & Cohen, T. (2000). A review of the cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. Journal of Neuropsychiatry Clinical Neurosciences; 12, 425-450.
- Siegel, J. (2001). REM sleep behavior disorder. Associated Professional Sleep societies, Chicago.
- Sinforiani, E., Zangaglia, R., Manni, R., Cristina, S., Marchioni, E., Nappi, G., Mancini, F. & Pacchetti, C. (2005). REM Sleep Behavior Disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. Movement Disorders, 14, (online).
- Sirakov A.A. & Mezan, I.S. (1963) EEG findings in parkinsonism. Electroencephalographic Clinical Neurophysiology, 15, 321-322.

- Soikkeli, R., Partanen, J., Soinen, H., Pakonen, A. & Reikkonen, P. (1991). Slowing of EEG in parkinson's disease. Electroencephalographic Clinical Neurophysiology, 79, 159-165.
- Spampinato, U., Habert, M.O., Mas, J.L., Bourdel, M.C., Ziegler, M., de Recondo, J., Askienazy, S. & Rondot, P. (1991). (99mTc)-HM-PAO SPECT and cognitive impairment in Parkinson's disease: a comparison with dementia of the Alzheimer type. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 54, 87-92.
- Tamura, I., Kikuchi, S., Otsuki, M., Kitagawa, M. & Tashiro, K. (2003). Deficit of working memory during mental calculation in patients with Parkinson's disease. Journal of Neurological Science, 15, 19-23.
- Tandberg, E., Larsen, J.P. & Karlsen, K., (1998). A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. Movement Disorders, 13, 895-899
- Tandberg, E., Larsen, J.P. & Karlsen, K. (1999). Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. Movement Disorders, 14, 922-927.
- Taylor, A.E., Saint-Cyr, J.A. & Lang, A.E. (1986). Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. Brain, 109, 845-848.

Warrington, E.K., James, M. & Maciejewski, C. (1986). The WAIS as lateralizing and localizing diagnostic instrument. Neuropsychologia, *24*, 223-239.

Wetter, T.C., Hogl, B., Trenkwalder, C. & Gershanik, O. (1998). Frequency of REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease. Movement Disorder, *13*, 55 (Abstract).

Wetter, T.C., Collado-Siedel, V., Pollmacher, T., Yassouridis, A. & Trenkwalder, C. (2000). Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. Sleep, *23*, 361-367.

Wilde, M.C., Boake, C. & Sherer, M. (2000). Wechsler Adult Intelligence Scaled-Revised Block Design Broken Configuration errors in nonpenetrating traumatic brain injury. Applied of Neuropsychologia, *7*, 208-214.

Wright, M.J., Burns, R.J., Greffen, G.M. & Greffen, L.B. (1990). Covert orientation of visual attention in Parkinson's disease: an impairment in the maintenance of attention. Neuropsychologia, *28*, 151-159.

Zweig, R.M., Jankel, W.R., Hedreen, J.C., Mayeux, R. & Price, D.L. (1989). The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. Annals of Neurology, *26*, 41-46.

5. ANNEXES

ACCORD DES COAUTEURS

1. Identification de l'étudiant et du programme

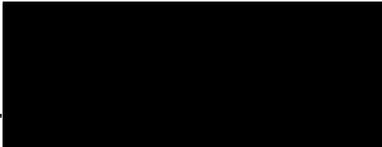
Nom de l'étudiant : Mélanie Vendette
Programme : Maîtrise (M.Sc.) en psychologie
Institution : Facultés des arts et sciences-Université de Montréal

2. Description de l'article

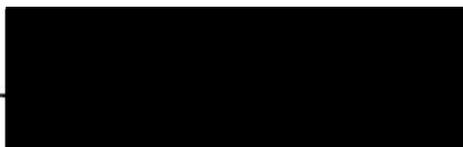
Vendette M., Gagnon J.F., Décary A., Massicotte-Marquez J., Postuma R.B., Panisset M., and Montplaisir J. The presence of REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairments and slowing of the EEG in Parkinson's disease. Soumis à Neurology.

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 Mélanie Vendette inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre : « EEG quantifié et fonctions cognitives dans la maladie de Parkinson avec et sans trouble comportemental en sommeil paradoxal ».

Jean-François Gagnon  19/12/2005
 Coauteur date

Anne Décary  20/12/2005
 Coauteur date

Jessica Massicotte-Marquez  19/12/05
 Coauteur date

Ronald B. Postuma  Dec 21/05
 Coauteur date

Michel Panisset  19 Dec 2005
 Coauteur signature date

Jacques Montplaisir  20 Dec 2005
 Coauteur signature date

DESCRIPTION DE L'APPORT DE CHACUN DES COAUTEURS

Vendette M., Gagnon J.F., Décary A., Massicotte-Marquez J., Postuma R.B., Panisset M., and Montplaisir J. The presence of REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairments and slowing of the EEG in Parkinson's disease. (Soumis à Neurology pour publication).

Mon rôle dans cette étude a été d'élaborer le protocole expérimental, de procéder à l'analyse et à l'interprétation des résultats, ainsi que de rédiger le manuscrit. Jean-François Gagnon a participé à l'interprétation des résultats ainsi qu'à la révision du manuscrit. Anne Décary a contribué à l'interprétation des résultats neuropsychologiques en tant que codirectrice du présent programme de recherche. Jessica Massicotte-Marquez a effectué l'évaluation neuropsychologique des sujets. Le Dr Michel Panisset et le Dr Ronald Postuma ont recruté les patients atteints de la maladie de Parkinson. Le Dr Jacques Montplaisir a supervisé le déroulement de cette étude de recherche en tant que directeur principal.