

Université de Montréal

Caractérisation du sommeil de patients schizophrènes
jamais traités avec des neuroleptiques

par

Julie Poulin

Département de sciences biomédicales
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en sciences biomédicales

Avril, 2001

© Julie Poulin, 2001



W
4
W58
2001
v.103

25 0 50

Page d'identification du jury

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Caractérisation du sommeil de patients schizophrènes
jamais traités avec des neuroleptiques

présenté par

Julie Poulin

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Nathalie Le Marec	président-rapporteur
Roger Godbout	directeur de recherche
Pierre Lalonde	membre du jury

Mémoire accepté le:.....

Sommaire

Depuis longtemps, plusieurs grands penseurs, entre autres Sartre, Jung et Bleuler, ont mis en parallèle les états psychiques du sommeil et ceux de la schizophrénie. En effet, les connaissances sur les mécanismes physiologiques responsables des troubles du sommeil observés dans la schizophrénie peuvent permettre de mieux comprendre la neuropathologie de cette maladie. Dans cette optique, la présente recherche vise à caractériser l'organisation du sommeil et des activités phasiques des patients schizophrènes jamais traités avec des neuroleptiques et d'évaluer les relations qu'entretiennent ces variables du sommeil avec les symptômes cliniques. La méthode utilisée consiste à comparer le sommeil de sept patients schizophrènes jamais traités avec des neuroleptiques à dix participants sains. L'identification visuelle des stades de sommeil, des fuseaux de sommeil et des mouvements oculaires rapides (MORs) de la deuxième nuit d'enregistrement est effectuée. Les symptômes de la schizophrénie sont évalués à l'aide du *Positive and Negative Symptoms Scale* (PANSS) et du *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Les résultats montrent que les patients schizophrènes ont des difficultés à initier et à maintenir le sommeil, moins de sommeil lent profond (SLP), un délai d'apparition du sommeil paradoxal (SP) plus court, mais une durée et une efficacité du SP semblables à celles des participants sains. Aucune différence significative n'est observée concernant les fuseaux de sommeil et les MORs. Les corrélations montrent que plus la sévérité globale des symptômes de la schizophrénie est élevée, plus le pourcentage de SP et la densité MORs sont réduits. Les corrélations montrent aussi que plus les symptômes positifs sont graves, plus le délai d'apparition du SP est court. En conclusion, ces résultats montrent que le sommeil des patients schizophrènes jamais traités avec des neuroleptiques est caractérisé par deux types de troubles du sommeil: un trouble semblable à une insomnie secondaire et un trouble du fonctionnement des mécanismes d'alternance SP-OFF / SP-ON. Les corrélations observées entre les variables du SP et les symptômes de la schizophrénie suggèrent que certains substrats physiologiques du SP et de la schizophrénie sont associés. Cette dernière hypothèse pourrait être approfondie par des études neurophysiologiques explorant la possibilité que des anomalies au niveau des mécanismes cholinergiques responsables de l'induction et du maintien du SP contribuent à la neuropathologie de la schizophrénie.

TABLE DES MATIÈRES

	Page
I. INTRODUCTION	1
1. Justification de l'étude du sommeil dans la schizophrénie	1
2. La schizophrénie	2
2.1. Les symptômes négatifs	2
2.2. Les symptômes positifs	3
2.3. La psychopathologie générale	4
2.4. Autres signes cliniques	5
3. Le sommeil normal	5
3.1. La structure du sommeil normal	5
3.2. Mécanisme d'alternance SL-SP	9
4. Le sommeil dans la schizophrénie	10
4.1. Le sommeil lent léger des patients schizophrènes	12
4.2. Le sommeil lent profond des patients schizophrènes	13
4.3. Le sommeil paradoxal des patients schizophrènes	13
5. Corrélations entre les symptômes de la schizophrénie et le sommeil	14
5.1. Corrélations entre les symptômes de la schizophrénie et le SLP	15
5.2. Corrélations entre les symptômes de la schizophrénie et le SP	16
5.3. Autres corrélations entre les symptômes de la schizophrénie et le sommeil	16
6. Principaux problèmes méthodologiques des études précédentes	17
6.1. Neuroleptiques	17
6.2. Autres troubles psychiatriques associés	17
6.3. Autres troubles du sommeil	18
6.4. Groupe contrôle	18
II. LA PRÉSENTE ÉTUDE	19
1. Buts	19
2. Hypothèses	19
2.1. Hypothèses principales	19
2.2. Hypothèses secondaires	20
2.3. Hypothèse exploratoire	20
3. Résumé de la méthode	20
4. Résumé en français de l'article	21
5. Article soumis à la revue Sleep	22

III.—DISCUSSION	48
1. Résumé des résultats de l'article	48
2. Principales explications	49
2.1. Trouble des mécanismes veille-sommeil	49
2.1.1. Difficultés de désengagement des mécanismes de veille	49
2.1.2. Difficultés d'engagement des mécanismes de sommeil	50
2.2. Trouble de contrôle du sommeil	51
2.2.1. Trouble chronobiologique	51
2.2.2. Trouble de contrôle du mécanisme SP-OFF	52
2.2.3. Trouble de contrôle du mécanisme SP-ON	52
3. Principal problème méthodologique de la présente étude	53
3.1. Petit nombre d'individus par groupe	53
IV.—CONCLUSION	55
1. Principales implications de la présente étude	55
2. Recherches futures	56
2.1. Évaluation de l'effet de la détresse psychologique sur le sommeil des patients schizophrènes	56
2.2. Utilisation des nouvelles échelles typologiques d'évaluation des symptômes de la schizophrénie	56
2.3. Corrélations entre le sommeil et les performances cognitives des patients schizophrènes	56
2.4. Analyses quantifiées de l'EEG du sommeil des patients schizophrènes	57
2.5. Études neurophysiologiques des mécanismes cholinergiques SP-ON en relation avec les symptômes de la schizophrénie	57
V.—BIBLIOGRAPHIE	58

LISTE DES TABLEAUX

	Page
<u>Tableau 1.</u> Caractéristiques principales de chacun des stades de sommeil.....	7
<u>Tableau 2.</u> Augmentations (+) ou diminutions (-) observées dans les études précédentes sur certaines variables du sommeil chez les patients schizophrènes comparativement aux participants sains.	11
<u>Tableau 3.</u> Corrélations obtenues dans les études précédentes entre les variables du sommeil et les facteurs du BPRS.	15
<u>Tableau 4.</u> (Table 1 dans l'article). Published studies on sleep organization..... in drug-naive schizophrenics (means \pm SD).	35
<u>Tableau 5.</u> (Table 2 dans l'article). Correlation obtained between sleep..... variables and BPRS factors in published studies.	36
<u>Tableau 6.</u> (Table 3 dans l'article). PANSS and BPRS mean scores and..... standard deviations in six drug-naive patients with schizophrenia.	37
<u>Tableau 7.</u> (Table 4 dans l'article). Sleep variables (mean \pm SD).....	38
<u>Tableau 8.</u> (Table 5 dans l'article). Spearman's Rho correlation coefficients..... relating BPRS positive, negative and global severity scales to measures of sleep architecture and phasic activity in 6 drug-naive patients with schizophrenia.	39

LISTE DES FIGURES

	Page
<u>Figure 1.</u> Exemple de tracé polysomnographique.....	6
<u>Figure 2.</u> Hypnogramme typique d'une nuit de sommeil normal.....	6
<u>Figure 3.</u> Modèle du mécanisme d'alternance SL-SP de Hobson et McCarley (94).....	10
<u>Figure 4.</u> (Figure 1 dans l'article). Distribution of A) waking after sleep onset,..... B) SWS and C) REM sleep, broken down by thirds of night (* = $p < .05$).	40
<u>Figure 5.</u> (Figure 2 dans l'article). Distribution of A) sleep spindles density and B) eye movements density, broken down by thirds of night.	41
<u>Figure 6.</u> (Figure 3 dans l'article). Correlation relating BPRS scores and measures..... of REM sleep architecture and phasic activity: A) REM sleep latency, B) % REM sleep over the night and C) REMs density.	42

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

5-HT	Sérotonine
ACh	Acétylcholine
BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
Cpx-K	Complexes-K
DSM-IV	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders - Fourth edition</i>
EEG	Électroencéphalogramme
EMG	Électromyogramme
EOG	Électro-oculogramme
MORs	Mouvements oculaires rapides
MPJS	Mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil
NA	Noradrénaline
OSAS	<i>Obstructive sleep apnea syndrome</i>
PANSS	<i>Positive and negative syndromes scale</i>
PLMS	<i>Periodic limbs movements during sleep</i>
REM	<i>Rapid eye movement</i>
SAS	Syndrome d'apnée du sommeil
SL	Sommeil lent
SLL	Sommeil lent léger
SLP	Sommeil lent profond
SP	Sommeil paradoxal
SWS	<i>Slow wave sleep</i>

DÉDICACE

Aux rêveurs éveillés

REMERCIEMENTS

À Roger
et toute l'équipe: Anne-Marie, Élyse, Geneviève,
Marc-André, Marie-Eve, Sylvie, Tania,
ainsi qu'à Maria et Dr. Stip.
pour leur présence et les joies de la recherche

À Jean-Sébastien
ainsi qu'à Elie, Suzanne, Alex et Steeve
pour leur présence et les joies de la vie

1. Justification de l'étude du sommeil dans la schizophrénie

Plusieurs des premiers écrits portant sur le sommeil dans la schizophrénie trouvent leur motivation dans l'intuitive ressemblance entre les états psychiques du sommeil et ceux de la schizophrénie (1-10). Cette idée suggère que l'activité onirique en sommeil partage une base neurophysiologique commune avec certaines manifestations schizophréniques, comme les hallucinations. Plus récemment, les études dans ce domaine visent à déterminer la spécificité des troubles du sommeil dans la schizophrénie pour en faire un marqueur biologique (11-18). Ces précédentes études ont surtout démontré que les troubles du sommeil ne sont pas spécifiques à une maladie. Elles montrent aussi que des facteurs méthodologiques tels que le traitement pharmacologique, l'état clinique des patients et les méthodes d'analyse du sommeil introduisent des inconsistences dans les conclusions concernant les troubles du sommeil dans la schizophrénie. C'est pourquoi, les études tentent maintenant de contrôler les effets des divers traitements pharmacologiques et de l'arrêt de ces traitements (19-28), du statut clinique des patients (22-23, 29-39) et des méthodes d'analyse du sommeil (12, 19, 25, 35, 37, 39-40). Les écrits les plus récents ont comme objectif de vérifier si l'organisation du sommeil peut permettre d'émettre des hypothèses sur la neurobiologie de la schizophrénie (20, 35-36, 39, 41-51). Ces derniers écrits étudient les processus neurophysiologiques en reliant les troubles du sommeil dans la schizophrénie à des systèmes de neurotransmetteurs déficitaires (20, 39, 41-45) ou à des anomalies neuroanatomiques (35-36, 46-51).

Le présent intérêt d'approfondir cette recherche sur les troubles du sommeil dans la schizophrénie est assurément ponctué de cette motivation quadruple. 1) Une motivation inspirée par l'intuition d'un substrat neurophysiologique commun entre l'activation onirique en sommeil et certaines manifestations schizophréniques. 2) Une motivation à mieux décrire les troubles du sommeil dans la schizophrénie en contrôlant le traitement pharmacologique et le statut clinique des patients. 3) Une motivation à rechercher des associations entre les troubles du sommeil et les différents états cliniques des patients schizophrènes. 4) Une motivation à formuler de nouvelles hypothèses sur la

neuropathologie de la schizophrénie à l'aide des connaissances sur les mécanismes d'organisation du sommeil.

2. La schizophrénie

La schizophrénie est une maladie qui se manifeste généralement lorsque l'individu se trouve entre la fin de l'adolescence et la mi-trentaine, malgré le fait que les premiers signes peuvent apparaître plusieurs années avant ce moment (52). La prédisposition génétique de cette maladie est plausible (53), mais des facteurs environnementaux jouent un rôle certain dans son développement (54-55).

Une description typologique de la schizophrénie très utilisée est celle proposée par Crow (56-57) qui distingue les symptômes caractéristiques de la schizophrénie en deux pôles: les symptômes négatifs et les symptômes positifs.

2.1. Les symptômes négatifs

Les symptômes négatifs sont le reflet d'une diminution ou d'une perte de la capacité à agir et à réagir normalement face à l'environnement extérieur. Ces symptômes impliquent l'émoussement émotif, la pauvreté verbale, le retrait social et le manque de volonté (56). Certains de ces symptômes sont parfois considérés comme un syndrome de ralentissement psychomoteur (58-59).

L'émoussement émotif est une déficience de la modulation des émotions représentée par une réduction de l'expression faciale et corporelle. La pauvreté verbale (alogie) est une diminution de la fluence et de la productivité verbale qui se manifeste par des répliques laconiques, brèves et vides. L'individu ainsi alogique semble avoir moins de pensées. Le retrait social est un manque d'intérêt, d'implication et d'engagement affectif pour les événements de la vie. Le manque de volonté (avolition) est une diminution des initiatives pour les interactions sociales, les engagements personnels de même que pour les activités routinières quotidiennes. Globalement, l'individu montre une certaine passivité, une apathie ainsi qu'un manque d'énergie et de volonté (56-60).

Les systèmes neurophysiologiques les plus reconnus comme étant reliés aux symptômes négatifs impliquent le cortex préfrontal. Les observations physiologiques montrant des corrélations avec les symptômes négatifs sont l'élargissement des ventricules (46, 61), l'atrophie préfrontale (62-63), la réduction du débit sanguin cérébral dans la région frontale (64) et des dysfonctions électrophysiologiques de la région dorso-latérale préfrontale (65).

Certaines études proposent que les symptômes négatifs seraient reliés à une sous-activation dopaminergique corticale (66). En effet, ces symptômes sont les moins bien traités par les neuroleptiques dit "classiques", comme l'haloperidol, qui ont des propriétés presque exclusivement anti-dopaminergiques (61-62, 67). Toutefois, les symptômes négatifs répondent mieux aux nouveaux agents antipsychotiques, dit "atypiques", comme la clozapine, qui agissent aussi sur l'activité sérotoninergique (5-HT) (68). Une étude a en effet montré que les patients schizophrènes ayant davantage de symptômes négatifs ont une diminution de l'activité métabolique du 5-HT (42).

2.2. Les symptômes positifs

Les symptômes positifs reflètent une suractivation et une distorsion des actions et réactions comportementales normales. Ce sont les délires, les hallucinations, le discours et les comportements désorganisés (56).

Les délires sont des productions bizarres de la pensée ou des croyances erronées qui impliquent souvent une mauvaise interprétation des perceptions et des expériences. Le thème des délires peut varier: somatique, religieux, grandiosité, persécution, idées de référence, etc. Les délires les plus communs sont les sentiments de persécution et les idées de référence voulant qu'un ensemble de stimuli extérieurs soit dirigé vers l'individu ou qu'une force extérieure dérobe, injecte ou contrôle les pensées de l'individu. Les hallucinations sont un trouble de la perception et peuvent être auditives, visuelles, gustatives, olfactives ou tactiles. Les hallucinations auditives sont les plus courantes et représentent souvent des voix menaçantes qui sont perçues distinctement des pensées de l'individu (60).

Le discours désorganisé est un trouble de l'organisation du langage et de la communication impliquant une désorganisation conceptuelle de la pensée. Dans une conversation, l'individu peut sauter d'un sujet à l'autre de façon incohérente et donner des réponses complètement dissociées des questions posées. La désorganisation du comportement est un trouble du contrôle moteur et peut se manifester sous forme d'agitation imprévisible ou d'attitudes bizarres (60).

La région temporo-lobique est reconnue comme le principal substrat neurophysiologique des symptômes positifs (65, 69-71). Des anomalies des lobes temporaux médian et supérieur sont associées aux délires et aux hallucinations (71-72). Des anomalies dans le thalamus dorsomédian (71), le cortex cingulé antérieur (71), l'hippocampe (72), et l'amygdale (72) sont associées aux discours et comportements désorganisés.

Les symptômes positifs sont souvent les mieux traités par les agents antidopaminergiques, ce qui suggère une relation entre la suractivation dopaminergique et les symptômes positifs. En effet, des corrélations entre la suractivation dopaminergique sous-corticale et les symptômes positifs sont observées (73-74). Certains auteurs proposent que cette suractivation impliquerait des malformations du système ventromédian, qui relie le cortex préfrontal-ventral au thalamus via le striatum ventral (75). De plus, comme une interaction dynamique entre les systèmes dopaminergiques et cholinergiques est soupçonnée, une hypoactivation cholinergique pontique (76-77), ventro-striatique (principalement le noyau accumbens) (78), thalamique (79) ainsi que hippocampique (80) est aussi corrélée aux symptômes positifs.

2.3. La psychopathologie générale

La schizophrénie implique une psychopathologie générale qui se compose de symptômes souvent présents dans d'autres troubles psychiatriques. Parmi ces troubles, il est possible de retrouver l'appauvrissement des capacités interpersonnelles, les préoccupations somatiques, l'anxiété, la culpabilité, la tension et la dépression (60).

Par ailleurs, selon le DSM-IV (60), pour diagnostiquer une schizophrénie, les symptômes doivent persister pendant un minimum de six mois consécutifs, dont un mois ou plus présentent une phase active pendant laquelle au moins deux symptômes, soit positifs et/ou négatifs, sont présents. Les symptômes présents pendant les six mois incluent la phase prodromale (avant la phase active) et la phase résiduelle (après la phase active). Les perturbations durant ces deux phases incluent les troubles du fonctionnement psychosocial, les désordres cognitifs et les idées irrationnelles (81). Si un épisode de trouble de l'humeur est présent lors de la phase active, le diagnostic de trouble schizoaffectif est donné. Si les symptômes durent moins de six mois, le diagnostic de trouble schizophréniforme est donné.

2.4. Autres signes cliniques

La schizophrénie implique une panoplie de dysfonctions cognitives incluant des troubles de la perception, de l'attention, de la concentration, de la mémoire, du langage, de la compréhension, de la communication et du fonctionnement occupationnel et social (82-84). Toutefois, il est important de noter que chaque patient schizophrène peut présenter, à des degrés variables, ces dysfonctions cognitives et qu'aucune n'est spécifique à la schizophrénie.

Enfin, les patients schizophrènes présentent un sommeil anormal. Soit que les troubles du sommeil sont flagrants: les patients dorment le jour et veillent la nuit (inversion du rythme nyctéméral) (85), ou que des troubles de type insomnie sont remarquables, mais pas nécessairement sujet de plainte (86).

3. Le sommeil normal

3.1. La structure du sommeil normal

L'organisation du sommeil est dépendante de l'activité de circuits neuronaux qui se manifestent par des ondes EEG sur le tracé polysomnographique (Figure 1). Les ondes EEG sont la réflexion de la somme des potentiels post-synaptiques d'un grand groupe de neurones activés en phase par un synchroniseur sous-cortical (87). Une fois enregistré, le

tracé est divisé par page de 20 ou 30 secondes auxquelles est attribué le stade de sommeil défini selon des critères standards (88). Ces critères permettent de déterminer les stades de sommeil à l'aide de trois paramètres physiologiques, à savoir: l'électro-oculogramme (EOG) , l'électromyogramme (EMG) et l'electroencéphalogramme (EEG). Finalement, la détermination des stades de sommeil effectuée pour chacune des pages de tracé est résumée à l'aide d'un hypnogramme; un graphique représentant la structure du sommeil (Figure 2). Les caractéristiques principales de chacun des stades sont résumées dans le Tableau 1.

Figure 1. Exemple de tracé polysomnographique.

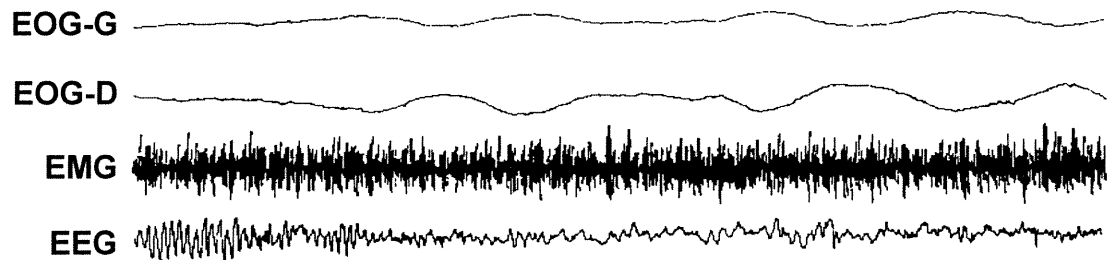
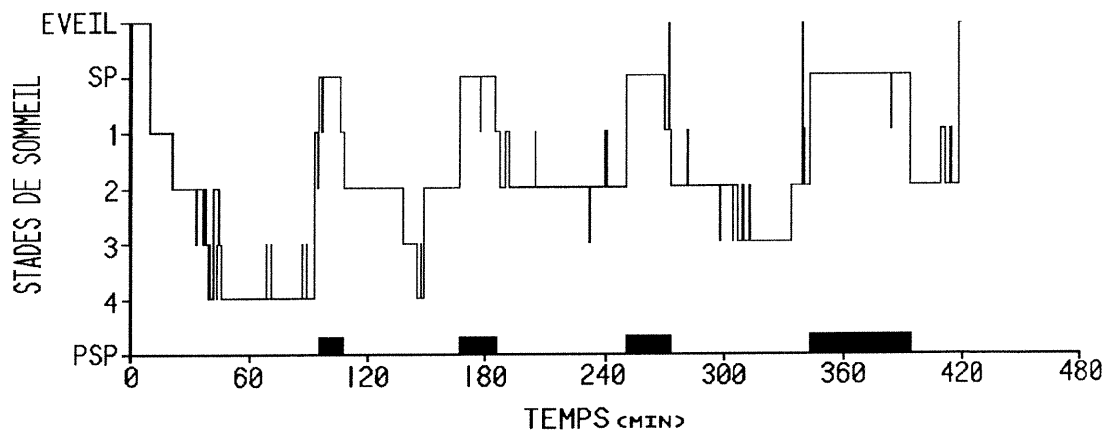


Figure 2. Hypnogramme typique d'une nuit de sommeil normal.



PSP: Phase de sommeil paradoxal.

Tableau 1. Caractéristiques principales de chacun des stades de sommeil.

	EOG	EMG	EEG (Hz)	EEG (μ V)	Évt. phasiques
Éveil YO	adaptés cmpts	élevé	> 20	faible	
Éveil YF	adaptés cmpts	élevé	> 20	faible	ondes alpha
Stade 1 (SLL)	mvts lents	élevé	5 à 8	faible	alpha disparaît
Stade 2 (SLL)	pas mvt.	diminué	5 à 8	moyenne	fuseaux, Cpx-K
Stade 3 (SLP)	pas mvt.	diminué	50% < 4	élevée	fuseaux
Stade 4 (SLP)	pas mvt.	diminué	+75% < 4	élevée	
SP	MORs	atonie	>12	faible	ondes alpha

YO: yeux ouverts, YF: yeux fermés, SLL: sommeil lent léger, SLP: sommeil lent profond, SP: sommeil paradoxal, cmpts : comportements, mvt(s) : mouvement(s), MORs: mouvements oculaires rapides, Évt.: événements, Cpx-K: complexes-K.

Lorsque l'individu est éveillé, les yeux ouverts, les stimulations extérieures passent par les voies thalamo-corticales et les cellules pyramidales sont activées. Cette activation est captée et représentée sur l'EEG par des ondes rapides (> 20 Hz) et de faible amplitude (ondes bêta). À la fermeture des yeux, les ondes alpha (8 à 12 Hz) apparaissent, principalement dans les régions occipitales du cerveau, et disparaissent à l'ouverture des yeux ou au cours d'une tâche mentale exigeante. L'EOG et l'EMG sont actifs et adaptés au comportement.

L'individu au repos, les yeux fermés, est progressivement de moins en moins stimulé par l'extérieur. La somnolence s'installe et pendant environ 10 à 15 minutes, c'est l'endormissement en stade 1 du sommeil lent léger (SLL), où l'individu peut facilement être réveillé et avoir l'impression de ne pas avoir dormi. Lors du stade 1, l'EEG est caractérisé par une diminution de la fréquence générale du tracé; les ondes alpha disparaissent et l'activité thêta (5 à 8 Hz) augmente. L'EOG montre des mouvements lents et l'EMG est très légèrement diminué.

Malgré que l'individu soit maintenant en SLL, l'activité corticale demeure: les noyaux du thalamus sont toujours actifs et le thalamus envoie des signaux au cortex. Le cortex répond au thalamus en formant ainsi une boucle thalamo-corticale. Des fuseaux

du sommeil (12 à 14 Hz) sont générés par cette boucle. Les fuseaux du sommeil sont particulièrement abondants dans la région frontale (89). Ils apparaissent de façon phasique par bouffée de trois ou quatre. Leur abondance augmente à mesure que la nuit avance et ils atteignent ainsi leur densité (nombre par minute) maximale en fin de nuit. Les fuseaux de sommeil reflètent le fonctionnement de la boucle thalamo-corticale et sont théoriquement associés à la consolidation du sommeil (89). Sur le tracé EEG apparaissent aussi les complexes-K (Cpx-K) qui sont des ondes biphasiques négative-positives lentes de grande amplitude. Les Cpx-K sont surtout localisés dans les aires corticales centrales et reflètent la réactivité du cortex à des stimuli externes ou internes pendant le sommeil (90). L'apparition de l'un de ces deux événements phasiques définit le commencement du stade 2 du SLL. Pendant le stade 2, l'activité thêta augmente d'amplitude, marquant ainsi le début de la synchronisation de l'activation pyramidale, les mouvements oculaires lents disparaissent et l'EMG diminue sensiblement.

Pendant 30 à 40 minutes depuis l'endormissement, l'activité corticale se synchronise de plus en plus produisant ainsi les ondes lentes (ondes delta: < 4 Hz et > 75 uV) qui forment le sommeil lent profond (SLP) constitué des stades 3 et 4. Une page de stade 3 contient 20 à 50% d'ondes delta et une page de stade 4 doit en contenir plus de 50%. Comme pour les fuseaux du sommeil, les ondes delta du SLP sont particulièrement abondantes au niveau des lobes frontaux (91). Les ondes delta seraient générées par deux mécanismes cérébraux distincts, les ondes de moins de 1 Hz s'autogénéraient dans le neocortex et les ondes entre 1 et 2 Hz proviendraient davantage de l'hyperpolarisation des neurones thalamo-corticaux (92), ces derniers impliqueraient un mécanisme sérotoninergique (93). Pendant le SLP, l'EOG et l'EMG sont relativement bas.

Après environ 90 minutes de sommeil chez l'humain (cette durée varie selon les espèces), des systèmes du tronc cérébral, principalement cholinergiques et dénommés SP-ON (94-95), viennent redépolariser nos cellules thalamo-corticales, ce qui redésynchronise l'EEG et stimule les systèmes sensoriels tout en hyperpolarisant les motoneurones (excepté, entre autres, ceux des yeux, de la respiration et de l'oreille interne): c'est le sommeil paradoxal (SP). L'EEG du SP ressemble à l'EEG du stade 1 ou de l'éveil, cependant l'EOG est marqué par des mouvements oculaires rapides (MORs) et l'EMG est complètement atone. De plus, le pouls et la respiration sont irréguliers et

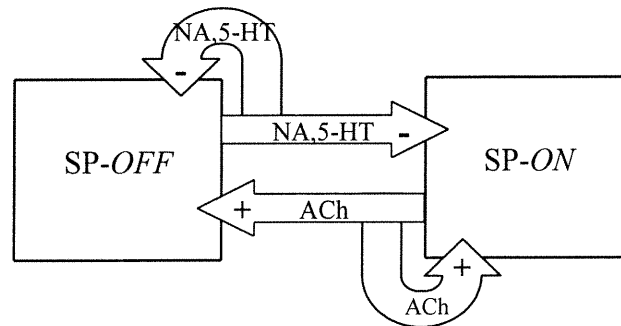
manifestement activés. L'EEG et l'EMG du SP apparaissent de façon tonique, c'est-à-dire qu'ils sont présents pendant toute la période de SP, tandis que les MORs sont présents de façon phasique, c'est-à-dire qu'ils apparaissent en bouffées au cours d'une période de SP. Normalement, la plus grande densité MORs est observée dans la période de SP précédant l'éveil matinal. Les MORs sont les plus étudiés des événements phasiques du SP; leur proportion par unité de temps (densité MORs) est considérée comme un indice de "l'intensité" du SP. Certaines observations suggèrent que la densité MORs serait positivement reliée à l'activité des mécanismes cholinergiques (96) et inversement reliée au taux de sérotonine (17). Les rêves sont aussi une caractéristique du SP bien qu'il est reconnu aujourd'hui que certains rêves surviennent aussi en SL avec des variations qualitatives discutables (97).

Le SP se termine souvent avec la survenue d'un bref réveil où l'individu change de position, mettant ainsi fin à un premier cycle de sommeil lent - sommeil paradoxal (SL-SP) et un nouveau cycle recommence. La structure du sommeil normal montre ainsi une séquence prévisible de 80 à 90 minutes qui se répète en moyenne 4 à 5 fois par nuit. La première séquence de la nuit possède normalement davantage de SLP et la dernière davantage de SP (voir Figure 2).

3.2. Mécanisme d'alternance SL-SP

Les modèles courants proposent que les cycles SL-SP sont contrôlés par le système *SP-OFF* / *SP-ON* du tronc cérébral mettant en jeu la participation de trois systèmes neurochimiques principaux, soit la noradrénaline (NA), la sérotonine (5-HT) et l'acétylcholine (ACh) (Figure 3) (94). Le système *SP-OFF* (noyau du Raphé (5-HT) et du Locus Coeruleus (NA)) inhibe le système *SP-ON* (noyaux réticulaires (ACh)). L'activité des cellules *SP-OFF* est relativement stable pendant l'éveil mais elle ralentit progressivement lors du passage de l'endormissement au SLL puis au SLP, dû à un système d'autoinhibition GABAergique activé en SL (98). L'activité *SP-OFF* diminue donc et le système *SP-ON* est désinhibé. Lorsqu'un seuil critique est atteint, les cellules cholinergiques *SP-ON* sont capables d'exciter les cellules cholinoréceptives responsables du déclenchement du SP et celui-ci se manifeste alors pleinement. Le système *SP-ON* s'autoactive, mais excite aussi le système *SP-OFF* qui réinhibe le système *SP-ON*.

Figure 3. Modèle du mécanisme d'alternance SL-SP de Hobson et McCarley (94).



La formation réticulée ascendante est responsable du système activateur de l'éveil et chacune des activations du système SP-ON nous rapprochent de l'éveil. L'activation des systèmes d'éveil provoque la sécrétion de sérotonine, dont le métabolisme produit des peptides hypnogènes (99). Ainsi, l'accumulation des heures d'éveil ramène l'individu vers le sommeil.

4. Le sommeil dans la schizophrénie

Les résultats des études effectuées jusqu'à présent sur les troubles du sommeil dans la schizophrénie varient en fonction du type de traitement ou du temps d'arrêt du traitement pharmacologique, de l'état clinique des patients et des méthodes de quantification du sommeil. Le tableau 2 résume les résultats obtenus par plusieurs études qui ont comparé le sommeil de patients schizophrènes à celui de participants sains.

Tableau 2. Augmentations (+) ou diminutions (-) observées dans les études précédentes sur certaines variables du sommeil chez les patients schizophrènes comparativement aux participants sains.

Réf.	Statut clinique	Temps S	Temps E	Eff. S	Délai S	Délai SP	S1 SLL	S2 SLL	S3/S4 SLP	SP	MORs
(6)	A	-	+	ND	NS	NS	NS	NS	-	NS	ND
(8)	X	-	+	-	+	-	NS	-	NS	+	NS
(8)	A	-	NS	-	NS	-	NS	-	NS	+	NS
(12)	X	NS	+	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
(13)	A	NS	NS	ND	NS	NS	ND	ND	NS	NS	ND
(14)	A	NS	NS	NS	+	NS	+	NS	NS	NS	NS
(17)	A	-	+	-	+	-	+	NS	-	NS	NS
(18)	A	-	+	-	NS	-	NS	NS	NS	NS	+
(25)	T	-	ND	NS	+	NS	+	NS	-	NS	ND
(25)	T	NS	ND	NS	+	NS	NS	+	-	NS	ND
(27)	X	-	+	-	+	NS	NS	-	NS	NS	ND
(30)	X	NS	NS	ND	+	-	NS	NS	NS	NS	ND
(35)	A	-	+	ND	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND
(36)	A	NS	NS	NS	NS	NS	ND	NS	NS	NS	ND
(40)	A	-	+	-	+	NS	ND	ND	-	NS	ND
(42)	A	-	ND	-	+	-	+	NS	-	-	ND
(100)	A	NS	NS	-	+	NS	ND	ND	NS	-	NS
(101)	A	NS	ND	ND	NS	NS	ND	NS	NS	NS	ND
(102)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND

Réf. : référence: les nombres entre parenthèse indiquent le numéro de la référence bibliographique (voir pages: 58-70); S: sommeil, E: éveil, Eff: efficacité; T: en cours de traitement neuroleptique, A: arrêt de traitement neuroleptique, X: jamais traités par des neuroleptiques. NS: non-significatif, ND: non-déterminé.

4.1. Le sommeil lent léger des patients schizophrènes

Les patients schizophrènes prennent plus de temps à s'endormir (14, 17-18, 27, 42, 40, 100-101) et dorment moins longtemps (17-18, 23, 27, 40, 42, 101). Des éveils nocturnes plus fréquents (6, 18, 23, 27) et un temps d'éveil plus long pendant le sommeil (12, 17, 23, 35, 40) sont aussi observés chez ces personnes. Le calcul de l'efficacité du sommeil, qui est le pourcentage de sommeil sur le temps entre l'endormissement et l'éveil final, associe les variables de temps en sommeil et de temps d'éveil. Ainsi, l'efficacité du sommeil est diminuée dans la schizophrénie (17-18, 23, 27, 40, 42, 100-101).

Ces difficultés de type initiation et maintien du sommeil sont les plus fréquemment observées chez les patients schizophrènes. Ces troubles du sommeil sont parfois amplifiés par les effets de l'arrêt du traitement neuroleptique (20, 103), condition sous laquelle plusieurs de ces études ont été effectuées (13-14, 17-18, 20, 35-36, 39-40, 42, 100-101). Toutefois, le traitement aux neuroleptiques atypiques diminue ces troubles d'initiation et de maintien du sommeil (25-26).

Il est aussi parfois observé que les patients schizophrènes passent plus de temps en SLL (stade 1 (14, 17, 25, 42) ou stade 2 (23, 25, 27) que les personnes saines, mais la plupart des études ne montrent pas de différence entre les patients et les contrôles quant au pourcentage de SLL (6, 12, 18, 30, 36, 101).

En général, le stade 2 semble normal dans la schizophrénie (6, 12, 14, 17-18, 25, 30, 36, 40, 42, 100-101). Cependant, peu ont étudié la qualité du stade 2 en évaluant quantitativement les événements phasiques caractéristiques de ce stade, plus particulièrement les fuseaux de sommeil. À notre connaissance, les études de Hiatt et al. (19) et de van Cauter et al. (100) sont les seules qui ont analysé les fuseaux de sommeil dans la schizophrénie. Ces études ne sont pas concluantes; lors du premier cycle de sommeil, l'une montre que les patients schizophrènes ont une densité de fuseaux plus grande que les participants sains (19) et l'autre ne montre pas de différence entre les deux groupes (100). Malheureusement, ces études sont respectivement effectuées chez

des patients en arrêt de traitement depuis trois (19) et huit (100) semaines et un effet résiduel des neuroleptiques peut avoir interféré avec ces résultats.

4.2. Le sommeil lent profond des patients schizophrènes

Une diminution du SLP et des ondes delta surtout en début de nuit est aussi observée dans la schizophrénie (6, 17, 25, 35, 40, 42, 102) tant chez les patients jamais traités avec des neuroleptiques (40) que chez les patients en arrêt de traitement (17, 35, 42, 102) ou poursuivant leur traitement (25). Cette diminution est plus grande chez les patients en arrêt de traitement que chez les patients jamais traités (26). Cette baisse est surtout observée en stade 4 plutôt qu'en stade 3 ou en SLP total (stades 3 + 4), puisque le stade 4 permet une variabilité entre 50 et 100 % d'ondes delta par page de tracé. La baisse de SLP est habituellement montrée avec des analyses visuelles (6, 17, 35, 42, 102), mais aussi avec des analyses quantifiées des ondes delta qui sont plus précises (12, 19, 25, 35, 37, 39-40, 48). Cependant, malgré la diminution absolue de la quantité d'ondes lentes, la pente descendante du décours temporel de l'activité delta est normale tant chez les patients schizophrènes jamais traités avec des neuroleptiques (104) que chez les patients en arrêt de traitement (19).

4.3. Le sommeil paradoxal des patients schizophrènes

Une diminution du délai d'apparition du sommeil paradoxal (SP) est généralement observée dans la schizophrénie (17-18, 23, 30, 42). La diminution du délai d'apparition du SP est plus importante chez les patients en arrêt de traitement (103), mais peut aussi être observée chez les patients jamais traités avec des neuroleptiques (23, 30). À l'inverse, une augmentation du délai d'apparition du SP est observée lorsque les patients sont traités comparativement à lorsqu'ils sont en arrêt de traitement neuroleptique (26). Toutefois, le délai d'apparition du SP atteint un niveau semblable aux participants sains seulement lorsque les patients sont traités avec des neuroleptiques atypiques (26). Cependant lorsque des neuroleptiques classiques sont administrés, le délai d'apparition du SP demeure anormalement court (22, 24).

En général, la quantité (minutes et pourcentage) ainsi que le décours temporel du SP pendant la nuit chez des patients schizophrènes ne sont pas différents de ceux des participants sains (6, 12-14, 17-18, 25, 27, 30, 36, 40, 101). La durée des différentes périodes de SP des patients schizophrènes a été systématiquement comparée à celle de participants sains et l'ensemble des périodes de SP sont de longueur normale (12, 17, 23, 27). Néanmoins, quelques observations ont montré une diminution de la durée totale du SP en minutes (42, 100) ou en pourcentage (23) et une diminution de la durée de la première période de SP (40). Cette dernière observation est peut-être reliée à l'état clinique plus dépressif des patients étudiés, car les patients schizoaffectifs n'ont pas été exclus du groupe expérimental de cette étude. Le traitement aux neuroleptiques classiques entraîne une augmentation du SP (22, 24, 26) alors que l'arrêt de traitement (phase aiguë ou stabilisation) entraîne une baisse de SP (20).

Étant donné l'association entre l'activité onirique et les MORs, plusieurs études ont quantifié les MORs dans la schizophrénie (12,14, 17-18, 23, 100). À l'exception d'une étude (18), les résultats démontrent qu'il n'y a pas de différence significative entre la densité MORs des patients schizophrènes et celle des participants sains (12, 14, 17, 23, 100). Cependant, une légère hausse de la densité MORs est habituellement observée et Hudson et al. (18) ont observée une différence significative dans des conditions semblables aux autres études. Ce qui suggère qu'il existe une augmentation de la densité MORs dans la schizophrénie, mais que cette dernière n'est pas suffisamment grande pour être statistiquement significative.

5. Corrélations entre les symptômes de la schizophrénie et le sommeil

Plusieurs études ont montré des corrélations entre les différentes variables du sommeil et les symptômes de la schizophrénie évalués à l'aide d'échelles standardisées. La plupart des études utilisent le BPRS (105) pour quantifier la gravité des symptômes positifs et négatifs. L'échelle positive est habituellement formée à partir des items "désorganisation conceptuelle", "hallucinations", "contenu inhabituel de la pensée", "méfiance" et "idée de grandeur" (17,20,27,34,34). L'échelle négative est habituellement formée des items "affect émoussé", "retrait émotif" et "retard moteur" (17, 20, 27, 34, 34). Le tableau 3 résume les corrélations obtenues dans les différentes études.

Tableau 3. Corrélations obtenues dans les études précédentes entre les variables du sommeil et les facteurs du BPRS.

	Sévérité Globale	Symptômes positifs	Symptômes négatifs
Temps total sommeil	ns	-(11)A; -(22)A	ns
Latence de sommeil	ns	+(32)A	ns
Efficacité du sommeil	ns	-(11)A; -(22)A	ns
Durée SLP	-(27)N	-(22)A	-(11)A; -(12)X; -(34)A; -(39)A; -(46)A
Latence de SP	-(15)A; -(23)A,X	-(15)A; -(22)T; -(23)A,X; -(27)X	-(23)A
Durée SP	-(18)A	-(11)A +(22)T	ns

+: corrélation positive, - : corrélation négative, ns: corrélation non-significative. Les nombres entre parenthèse indiquent le numéro de la référence bibliographique (voir pages: 58-70), T: en cours de traitement neuroleptique, A: arrêt de traitement neuroleptique, X: jamais traités par des neuroleptiques.

5.1. Corrélations entre les symptômes de la schizophrénie et le SLP

Une corrélation entre les symptômes négatifs et le SLP est souvent observée tant chez les patients schizophrènes jamais traités (12) que chez les patients en arrêt de traitement neuroleptique (11,34,39,46). Cette corrélation semble diminuer ou même disparaître lorsque les patients suivent un traitement avec neuroleptiques classiques (22).

Une corrélation négative entre l'échelle de psychopathologie générale et le SLP est aussi observée (27). De plus, Neylan et al. (22) ont observé une corrélation négative entre la sévérité de la psychose mesurée avec le *Bunney-Hamburg Scale* (106) et le pourcentage de SLP. Ces résultats suggèrent qu'une augmentation dans la sévérité de la psychopathologie est reliée à une diminution de la quantité de SLP.

5.2. Corrélations entre les symptômes de la schizophrénie et le SP

Il existe une corrélation négative entre les symptômes positifs et la latence de SP (15, 22-23, 27). Cette corrélation est observée tant chez des patients jamais traités (23, 27), que chez des patients en arrêt de traitement neuroleptique (23, 15) ou en cours de traitement (22). Les symptômes négatifs et l'échelle de psychopathologie générale sont aussi négativement corrélés avec la latence de SP tant chez des patients en arrêt de traitement (23) que chez des patients jamais traités (15, 23). Ces dernières corrélations ne seraient pas dues à la présence de symptômes dépressifs (22), malgré que la diminution de la latence de SP ait déjà été proposée comme marqueur biologique de la dépression (107). Il est donc possible que l'exacerbation des symptômes de la schizophrénie soit associée à la diminution de la latence de SP.

Par ailleurs, des corrélations négatives sont observées entre les symptômes positifs (11), la sévérité globale (18) et le pourcentage de SP chez les patients en arrêt de traitement. Alors qu'une corrélation positive est observée entre la sévérité de la psychose et le temps total de SP chez un groupe de patients auxquels des neuroleptiques classiques sont administrés (22). Il semble donc que les corrélations entre les symptômes et la quantité de SP varient en fonction du traitement. Une corrélation positive a aussi été observée entre l'item hallucination et la densité MORs (2, 32).

5.3. Autres corrélations entre les symptômes de la schizophrénie et le sommeil

D'autres corrélations sont observées, soit que les symptômes positifs sont positivement corrélés avec la latence de sommeil (32), négativement corrélés avec le temps total en sommeil (11, 22) et avec l'efficacité du sommeil (11, 22). Il est en effet possible que l'augmentation des symptômes positifs entraînent une difficulté à dormir chez les patients schizophrènes. Cependant, il est aussi possible que ces corrélations soient modérées par le fait que les études qui les démontrent évaluent le sommeil de patients en arrêt de traitement neuroleptique (11, 22, 32).

6. Principaux problèmes méthodologiques des études précédentes

Plusieurs des études précédentes sur le sommeil dans la schizophrénie évaluent des patients ayant des statuts pharmacologiques et cliniques divers et n'utilisent pas de groupe contrôle.

6.1. Neuroleptiques

Deux facteurs interviennent dans les inconsistances entre les résultats observés reliés au traitement pharmacologique, soit le type de traitement administré, neuroleptique ou autres et la durée de l'arrêt du traitement (phase aiguë ou stable). La littérature montre certaines contradictions quant à l'amélioration ou non du sommeil sous traitement pharmacologique. Les profils pharmacocinétiques variés des différentes molécules antipsychotiques peuvent expliquer l'hétérogénéité de leurs effets sur le sommeil. La variabilité des conditions de sevrage, notamment la comparaison du sommeil sous traitement à un sommeil obtenu sous sevrage aigu influence aussi l'hétérogénéité des résultats (103). Or, il a été bien démontré que le sevrage des neuroleptiques induit une détérioration marquée du sommeil, laquelle dure au moins quatre semaines (20, 24). Considérant l'effet hasardeux de l'arrêt de traitement pharmacologique sur le sommeil des patients schizophrènes, la façon la plus rigoureuse d'atteindre les objectifs de l'étude du sommeil dans la schizophrénie est d'évaluer le sommeil de patients schizophrènes jamais traités avec des neuroleptiques.

6.2. Autres troubles psychiatriques associés

Il n'est pas rare que la schizophrénie soit associée à un diagnostic psychiatrique secondaire, comme la dépression, l'anxiété ou les troubles obsessionnels compulsifs. Plusieurs des troubles du sommeil observés dans la schizophrénie se retrouvent chez les personnes souffrant uniquement de ces autres troubles psychiatriques (108). Ainsi, il est important de contrôler les diagnostics secondaires chez les patients schizophrènes qui participent aux études sur le sommeil. Il est essentiel que les participants n'aient aucun antécédent dépressif ou schizoaffectif afin de permettre une interprétation sur la spécificité des troubles du sommeil dans la schizophrénie.

6.3. Autres troubles du sommeil

Les troubles du sommeil tels le syndrome des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS) et le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) influencent la qualité du sommeil. Les MPJS peuvent provoquer un simple allègement du sommeil, mais ils peuvent aussi entraîner l'éveil et l'insomnie lorsqu'ils sont puissants et fréquents. Il est proposé que la pathophysiologie des MPJS implique des systèmes dopaminergiques (109). Il est donc important de considérer la présence de MPJS lorsque le sommeil de patients schizophrènes est étudié puisque les deux étiologies peuvent entraîner des troubles du sommeil particuliers. L'incidence du SAS augmente avec l'âge et s'associe à un mauvais fonctionnement des mécanismes de contrôle de la respiration ou à une malformation des voies respiratoires (110). Le SAS peut provoquer un allègement du sommeil et des éveils fréquents pendant la nuit ainsi qu'une sensation de fatigue diurne. Ces observations indiquent qu'il est préférable de tenir compte des MPJS et d'exclure les participants souffrant d'apnée du sommeil dans les études sur le sommeil dans la schizophrénie. Enfin, pas toutes les études contrôlent la sieste et la prise de café malgré qu'il est connu que ces facteurs influencent la qualité du sommeil nocturne (111).

6.4. Groupe contrôle

Plusieurs études omettent d'inclure un groupe contrôle pour comparer le sommeil des patients schizophrènes (8, 11, 21-22, 28-29, 33-34, 38, 45, 48). Heureusement, parmi les études qui incluent un groupe contrôle, la plupart ont considéré l'âge des participants (6, 12-15, 17-18, 23, 25, 27, 30, 35-36, 39-42, 100-101). Il est clairement démontré que l'avancement en âge est relié à des changements importants dans l'architecture du sommeil (112). Généralement, le SLP diminue et les difficultés d'initiation et de maintien du sommeil sont augmentées en fonction de l'âge. Malheureusement, les études précédentes spécifient rarement les antécédents psychiatriques de la famille des participants sains. Il est démontré que les personnes saines ayant des proches souffrant de troubles psychiatriques montrent un sommeil plus perturbé que les participants sains n'ayant pas d'antécédents familiaux psychiatriques (113).

II.—LA PRÉSENTE ÉTUDE—

1. **Buts**

- a) Comparer l'organisation du sommeil et des événements phasiques de patients schizophrènes jamais traités avec des neuroleptiques à celle d'un groupe de participants sains.
- b) Évaluer les relations qu'entretient le sommeil avec les symptômes cliniques de la schizophrénie.

2. **Hypothèses**

Les présentes hypothèses se basent sur les études effectuées avec des patients jamais traités par des neuroleptiques étant donné que les résultats observés chez des patients en arrêt de traitement sont probablement différents de ceux observés chez des patients jamais traités.

2.1. Hypothèses principales

Les hypothèses principales concernent le SLP et la latence de SP puisque les résultats concernant ces dernières variables sont les plus controversés dans l'étude du sommeil chez les patients schizophrènes. Comparativement au groupe de participants sains, le groupe de patients schizophrènes devrait montrer:

- a) Un temps en SLP ou en stade 4 plus court;
- b) Un délai d'apparition du SP plus court;
- c) Une corrélation négative entre les symptômes négatifs et le SLP;
- d) Une corrélation négative entre les symptômes positifs et la latence de SP;
- e) Une corrélation positive entre l'item "hallucinations" et la densité MORs.

2.2. Hypothèses secondaires

Les hypothèses secondaires concernent les variables pour lesquelles il existe un consensus. Comparativement au groupe de participants sains, le groupe de patients schizophrènes devrait montrer:

- a) Une durée totale du sommeil plus courte;
- b) Un délai d'apparition du sommeil plus long;
- c) Une plus grande quantité d'éveil après l'apparition du sommeil;
- d) Une efficacité du sommeil réduite;
- e) Des pourcentages des stades 1, 2 et 3 normaux;
- f) Des délais d'apparition des stades 3 et 4 normaux;
- g) Un pourcentage de SP semblable;
- h) Une efficacité du SP semblable;
- i) Une densité MORs semblable.

2.3. Hypothèse exploratoire

L'hypothèse exploratoire porte sur l'analyse des fuseaux de sommeil pour laquelle il existe peu de données dans la littérature. Il est attendu que comparativement au groupe de participants sains, le groupe de patients schizophrènes ne devrait pas montrer de différence au niveau des fuseaux de sommeil.

3. Résumé de la méthode

Quatorze patients ayant reçu le diagnostic de trouble schizophréniforme ont donné leur consentement éclairé pour dormir pendant deux nuits consécutives au laboratoire de sommeil pendant leur première semaine d'hospitalisation. Aucun de ces patients n'était traité avec des neuroleptiques avant et pendant les enregistrements. Étant donné la gravité de leurs symptômes, deux patients n'ont pas complété la première nuit d'enregistrement, trois ne se sont pas présentés pour la deuxième nuit et un patient n'a pas complété la deuxième nuit. Six mois après la première évaluation clinique, le diagnostic de schizophrénie a été confirmé chez sept des huit patients qui ont complété les deux nuits d'enregistrement du sommeil. Aucun de ces sept patients n'avait de trouble

schizoaffectif. Les sept patients schizophrènes jamais traités avec des neuroleptiques (4 hommes et 3 femmes, âge moyen \pm écart-type: 35.2 ± 17.6 ans (de 21 à 64 ans)) ont été comparés à dix participants sains (8 hommes et 2 femmes, âge moyen \pm écart-type: 33.9 ± 17.8 ans (de 18 à 61 ans)). Les symptômes de la schizophrénie ont été évalués à l'aide du *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) et du *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Trois facteurs ont été extraits du BPRS: "sévérité globale" (résultat du BPRS total), "symptômes positifs" et "symptômes négatifs". La première nuit d'enregistrement a été utilisée pour l'adaptation aux conditions d'enregistrement et pour le diagnostic du SAS et des MPJS. Les premières 420 minutes suivant le début du sommeil de la deuxième nuit ont été catégorisées par deux juges selon les critères standards (114), en utilisant des pages de 20 secondes. Toutes les variables dépendantes ont été comparées entre les deux groupes à l'aide du *U* de Mann-Whitney. Les coefficients de corrélation entre les variables du sommeil et les symptômes cliniques ont été calculés à l'aide du *Rho* de Spearman. Les variables du sommeil ont aussi été corrélées entre elles afin de vérifier si certaines anomalies sont inter-reliées.

Ce protocole expérimental est approuvé par le comité d'éthique du Centre de Recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-H.-Lafontaine, où l'étude a eu lieu.

4. Résumé en français de l'article

Le but de la présente étude est de caractériser l'organisation du sommeil et des activités phasiques de patients schizophrènes jamais traités avec des neuroleptiques et d'évaluer les relations qu'entretiennent ces variables du sommeil avec les symptômes cliniques. Sept patients schizophrènes jamais traités avec des neuroleptiques (4H, 3F; âge moyen \pm écart-type = 35.2 ± 17.6 ans) sont comparés à dix participants sains (8H, 2F, âge moyen \pm écart-type = 33.9 ± 17.8 ans). Les stades de sommeil, les fuseaux de sommeil et les MORs de la deuxième nuit d'enregistrement sont visuellement identifiés. Les symptômes de la schizophrénie sont évalués à l'aide du PANSS et du BPRS. Les patients montrent des difficultés à initier et maintenir le sommeil, moins de SLP, une latence de SP plus courte, mais une durée et une efficacité du SP semblables à celles des participants sains. Aucune différence significative n'a été observée concernant les densités des fuseaux de sommeil et des MORs. La sévérité globale des symptômes de la

schizophrénie est négativement corrélée à la durée du SP et à la densité MORs. Les symptômes positifs sont négativement corrélés à la latence de SP. En conclusion, les présents résultats montrent que le sommeil des patients schizophrènes jamais traités avec des neuroleptiques est caractérisé par deux types de troubles du sommeil: un trouble semblable à une insomnie secondaire et un trouble du fonctionnement du mécanisme d'alternance SP-OFF / SP-ON. L'observation que les variables du SP sont négativement corrélées aux symptômes de la schizophrénie suggère que des substrats neurophysiologiques communs au SP et à la schizophrénie sont associés. Nous proposons d'explorer la possibilité que les troubles du sommeil contribuent à certaines dysfonctions cognitives dans la schizophrénie.

5. Article soumis à la revue Sleep

Sleep architecture, phasic activities and their clinical correlates
in drug-naive patients with schizophrenia

Julie Poulin, B.A., Anne-Marie Daoust, B.Sc., Geneviève Forest, B.Sc.,
Emmanuel Stip, M.D., M.Sc., and Roger Godbout, Ph.D.

Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-H.-Lafontaine
& Département de psychiatrie, Université de Montréal

Running Head: Sleep in drug-naive patients with schizophrenia

Corresponding author:

Roger Godbout, Ph.D.

Hôpital Rivière-des-Prairies

Laboratoire de sommeil

7070, Boul. Perras

Montréal (Québec)

H1E 1A4

Phone: (514) 323-7260, ext. 2657

Fax: (514) 328-3530

e-mail: Roger.Godbout@UMontreal.ca

Study objectives: The aim of the present study was to characterize the organization of sleep architecture and phasic activities and to evaluate relationships between sleep and clinical symptoms in patients with schizophrenia before the introduction of any neuroleptic treatment.

Participants: Seven patients with schizophrenia never treated with neuroleptics (4M, 3F, mean age = 35.2 ± 17.6) were compared to ten controls (8M, 2F, mean age = 33.9 ± 17.8).

Measurements: Participants were recorded for two consecutive nights in a sleep laboratory. Sleep stages, sleep spindles and rapid eye movements during REM sleep (REMs) of the second night of recording were visually identified. Clinical symptoms were assessed by the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and the Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS).

Results: Patients showed difficulties to initiate and maintain sleep, decreased slow wave sleep duration, and short REM sleep latency, but normal total REM sleep duration and efficiency compared to controls. No difference was found between the two groups concerning sleep spindles and REMs densities. Global severity of symptoms correlated negatively with REM sleep duration and REMs density. Positive symptoms correlated negatively with REM sleep latency.

Conclusions: The present results show that sleep in drug-naive patients with schizophrenia is characterized by two types of sleep disorders: insomnia-like disorders and abnormalities in nonREM-REM sleep alternations. The observation that sleep parameters correlated with clinical symptoms suggest that common substrates may be involved. We propose to further explore the possibility that sleep disorders contribute to cognitive dysfunction in schizophrenia.

Key words: Schizophrenia, neuroleptic-naive, sleep, REM, slow wave sleep, phasic events, diagnosis.

Introduction

Many studies have analyzed sleep in schizophrenia in order to better understand the pathophysiology of this disease (For reviews, see 1-3). Most of these studies were performed in neuroleptic-withdrawn schizophrenia patients; this is unfortunate since antipsychotic treatments are known to have long-term effects on sleep organization, even after a wash-out period of six weeks (4,5). To our knowledge, there are only five studies comparing sleep of drug-naive patients with schizophrenia to a healthy control group, one of those used non-standard criteria to score sleep records (6). The four remaining methodologically comparable studies (5, 7-9) are summarized in Table 1. These four studies showed that sleep latency was increased and sleep efficiency decreased in drug-naive patients with schizophrenia, two studies found a short REM sleep latency and none found difference in stage 4. Inconsistencies between results of these studies are apparent even without any influence of pharmacological treatments and possible explanations involve the duration of illness, the clinical status of the patients as well as definitions of sleep parameters (1-3).

 Insert Table 1 about here

Analysis of sleep phasic events such as EEG sleep spindles and rapid eye movements during REM sleep (REMs) may also contribute to a better understanding of the pathophysiology of schizophrenia. Sleep spindles reflect thalamo-cortical oscillating bursts (10) and are suspected to contribute to the consolidation of the sleep process (11). To our knowledge, there exists no studies on sleep spindles in drug-naive patients with schizophrenia. The only published study on sleep spindles in schizophrenia is that of Hiatt et al. (12). It has reported that patients with schizophrenia withdrawn from neuroleptics for four weeks had a higher sleep spindles density (mean number of sleep spindles / min. Stage 2) than controls. This finding still needs to be replicated. Considerations about phasic events of REM sleep mostly involve REMs. Literature about REMs in schizophrenia occasionally showed an elevated REMs density (13,14) but, in general, previously treated and drug-naive patients with schizophrenia are reported to show normal REMs density (5,8,15,16). One of these studies found REMs density to be positively correlated with the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

hallucinatory behavior item (16).

The issue as to whether the clinical status of patients with schizophrenia is related to sleep organization is still debated. The more consistent results are a negative correlation between negative symptoms and slow wave sleep (SWS) (8,17-20) and a negative correlation between positive symptoms and REM sleep latency (5,7,21). Table 2 shows a summary of correlation between clinical and sleep variables in schizophrenia obtained in previous studies (5,7,8,17-21).

Insert Table 2 about here

The aim of the present study was to evaluate sleep architecture, phasic activities and relationships between sleep and clinical symptoms in patients with schizophrenia before the introduction of any neuroleptic treatment.

Methods

Participants:

Fourteen patients diagnosed with schizophreniform disorder according to DSM-IV criteria (24) gave their informed consent for sleeping two consecutive nights in the hospital's sleep laboratory during the first week of their hospitalization. None of the patients had a history of neuroleptic treatment. Two patients could not complete the first adaptation night and returned to the emergency room. Out of the 12 patients who completed the first night, three did not present for the second night, and one did not complete it. Six months following the first clinical evaluation, the diagnosis of schizophrenia was confirmed by trained psychiatrist according to the DSM-IV revised in seven out of the eight remaining patients, all of which were exempt of schizoaffective disorders. Thus, the group of patients with schizophrenia who completed the protocol was composed of 4 men and 3 women with a mean age of 35.2 ± 17.6 years old. Control group included 8 men and 2 women with a mean age of 33.9 ± 17.8 years old. Exclusion criteria were a personal or first degree relative with psychiatric and neurologic disorders. All participants were asked to refrain from napping during the day prior to the recording; caffeinated and alcoholic beverages were not permitted after 12:00 (noon).

Five patients were experiencing their first schizophrenic episode at the time of sleep recording while the two others had an history of schizophrenic symptoms dating back two and five years ago. The Positive and Negative Syndrome Scale PANSS (25) and the BPRS (26) were administered at the time of the recording. Each item of both instruments were scored on a 1 to 7 rating key; from 1 = absent to 7 = extreme severity. Three factors were extracted from the BPRS using the method of Lauer et al. (7): "global severity" (which is the total BPRS score), "positive symptoms" and "negative symptoms". PANSS and BPRS scores of one patient could not be included in the statistical analysis. The means and standard deviations of the remaining six patients are shown in Table 3 (the scores of one patient was not available).

Insert Table 3 about here

Sleep recording and scoring:

Participants were individually recorded for two consecutive nights. Both night's recordings were performed with a Grass Neurodata Model 12 Acquisition System assisted by Eclipse 3.0 ® software (Stellate Systems, Montréal, Canada). Records were stored on optical disks for off-line visual analysis on a computer screen. The first night was used for adaptation to recording conditions and for the screening of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS, pathological index ≥ 10 apnea / h of sleep) and periodic limbs movements during sleep (PLMS, pathological index ≥ 10 movements / h of sleep). All participants had the possibility to go to bed according to their habitual times. The first 420 minutes following sleep onset was scored by two judges according to the standard criteria (27), using 20-seconds epochs. Discrepancies were resolved by mutual agreements. Sleep onset was defined as the epoch terminating 10 minutes of consecutive stage 1 or as the first epoch of any other sleep stage. Sleep stages latencies were defined as the interval between sleep onset and the first epoch of that stage. Sleep spindles were visually identified on C3 or C4 channel according to the following criteria: bursts of 12-14 Hz EEG activity emerging from the background and lasting 0.5 to 2.0 seconds; no amplitude criteria were applied. REMs density was defined as the number of two-seconds epochs containing at least one REM, divided by the total amount of REM sleep in minutes. Sleep variables (duration in minutes and percentage over total sleep time) and phasic events densities were broken down by thirds of night. Dependent variables were compared between the two groups using Mann-Whitney *U* tests. Correlation coefficients between sleep and clinical variables were calculated using Spearman's *Rho*. Sleep variables were also correlated to each others to verify if some specific sleep abnormalities are interrelated.

Ethics:

The experimental protocol was approved by the Ethics Committee of the Centre de Recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-H.-Lafontaine, where the study was performed.

Results

All participants were free of pathological OSAS. Pathological PLMS was found in one male control participant (age: 18, PLMS index = 12.2). Patients with schizophrenia showed difficulties to initiate and maintain sleep, decreased SWS duration, and a short REM sleep latency (see Table 4 and Figure 1). REM sleep latency was not correlated to sleep latency neither in the schizophrenic group (n=7, Rho of Spearman = 0,36, p = 0,43) nor in the control group (n=10, Rho of Spearman = 0,21, p = 0,57). The distribution of Waking After Sleep Onset, SWS and REM sleep by thirds of night are illustrated in Figure 1 and showed different patterns for patients with schizophrenia compared to controls.

 Insert Table 4 about here

 Insert Figure 1 about here

There was no difference between patients with schizophrenia and controls on sleep spindles and REMs densities for the total and by thirds of night (Figure 2).

 Insert Figure 2 about here

REM sleep latency negatively correlated with BPRS and PANSS positive symptoms (n=6, R of Spearman = - 0.79, p = 0.05 and -0.79, p = 0.05 respectively) and showed a strong tendency to a positive correlation with negative symptoms on the BPRS, but failed to reach significance level (n=6, R of Spearman = 0.78, p = 0.06). REM sleep latency was not correlated with depressive item scores (n=6, R of Spearman = 0.20, p = 0.69). Percentage of REM sleep and density of REMs negatively correlates with the BPRS "global severity" factor (n=6, R of Spearman = - 0.81, p = 0.04 and -0.84, p = 0.03 respectively) (Figure 3). There was a negative correlation between the hallucinatory behaviour item and REMs density in the first third of the night (n=6, Rho

of Spearman = -0.94, $p = 0.005$). There is no other significant correlation between symptoms factors and sleep variables (see Table 5).

Insert Figure 3 about here

Insert Table 5 about here

Discussion

The present results show that sleep in drug-naive patients with schizophrenia is characterized by long sleep latency and short total sleep time. As showed in a previous report in drug-naive patients with schizophrenia, those results are not related to a sleep disorder such as PLMS (28).

The analysis of the distribution of wake time after sleep onset shows a drop in the middle of the night in the control group whereas it stays high through the night in the patients group. This suggests an non-disengagement of the waking process during the sleep period in schizophrenia. Difficulties to initiate and maintain sleep are reported in other studies evaluating drug-naive patients with schizophrenia (5,7,9) as well as in various other psychiatric and neurological conditions (3), thus lacking specificity. We propose that these sleep disorders elements are related to psychological distress and its physiological correlates. This also could be due to the observation that, according to Boivin et al. (30), the "window of opportunity" for consolidated sleep is reduced in patients with schizophrenia.

SWS decrease in patients with schizophrenia suggest a non-engagement of the sleep process: the analysis of SWS distribution shows an evolution throughout the night parallel to that of controls, but to a lower level. Besides our own, no other studies in drug-naive patients with schizophrenia showed a lower level of stage 4. The level of stage 4 in our group of patients is much lower than that reported in other studies (see Table 1 and Table 4). This could be due to different visual scoring criteria for delta waves between studies. As a matter of fact, Ganguli et al. (8) did not show a decrease of visually scored SWS (stage 3 + 4) but found a decrease in automated delta counts in never-medicated patients with schizophrenia which displayed a similar distribution pattern as here (Figure 1). Other studies did show a deficit in automated delta counts in previously-treated patients with schizophrenia as well (29, 31).

Decreased stage 4 is also congruent with the suggestion according to which this would allow REM sleep to passively move forward within the sleep period, thus reducing REM sleep latency (12, 33). Indeed, we found a decreased REM sleep latency, like other studies in drug-naive patients with schizophrenia (5-9). However, the fact that

Ganguli et al. (8) found in the same group of eight patients with schizophrenia a decreased delta count and a normal REM sleep latency could argue against this proposition. However, while Ganguli et al. (8) showed a 83 min REM sleep latency in their patient group, a larger study from the same group suggested that shorter REM sleep latencies do occur in a subset of these patients (34). This could be due to the variability in the clinical status of patients. Alternatively, Jus et al. (9) proposed that shorter REM sleep latency in schizophrenia could be related to a longer sleep latency, but we did not find a correlation between sleep onset latency and REM sleep latency. These observations therefore indicate that reduced REM sleep latencies are caused by a factor that do not necessarily affect others macroscopic sleep variables. An overactive REM-on mechanism is another possible explanation for the shortened REM sleep latency observed in patients with schizophrenia (35).

In contrast with Hiatt et al. (12), we did not find any difference between patients with schizophrenia and controls on sleep spindles density. This could suggest that thalamo-cortical mechanisms involved in the generation of sleep spindles are normal for these patients. However, other sleep spindle parameters should be analyzed, such as intra-frequency, duration and amplitude before a firm conclusion could be drawn. Indeed our recent results on spectral analysis of REM sleep EEG activity in drug-naive patients with schizophrenia suggest caution in this regard (36).

We did not observe any difference in REMs density, thus supporting other studies on drug-naive patients with schizophrenia. This, combined with the fact that the accumulation of REM sleep in schizophrenic patients throughout the night lagged behind that of controls (Figure 1c) suggest that REM sleep triggering and maintenance mechanisms are respectively facilitated and dysfacilitated in schizophrenia, contrary to depressive patients where both are facilitated (3, 36).

We found a significant correlation between sleep parameters and clinical symptoms. Global severity of the BPRS was negatively correlated to percentage of REM sleep and REMs density. The negative correlation with percentage of REM sleep is coherent with the longitudinal study of Kupfer et al. (6) which showed a reduced REM sleep time when patients experienced symptoms exacerbation. We also found a negative

correlation between hallucinatory behavior and REMs density. This contradicts previous report of a positive correlation between those two variables (16), but it is coherent with our own present results showing that REMs density correlates negatively with BPRS global severity. It is noteworthy that both REM sleep duration and REMs density were found to be normal. The nature of the association we observed between those sleep variables and clinical symptoms thus needs to be clarified but could be related to REM sleep maintenance dysfacilitation with symptoms exacerbation (6).

Positive symptoms on the BPRS was found to be negatively correlated to REM sleep latency. This result is coherent with previous results (5, 7, 21). The tendency toward a positive correlation we observed between negative symptoms on the BPRS and REM sleep latency was found to be significant in a previous study with a larger group of neuroleptic-withdrawn patients (5). We observed a strong although non significant correlation between clinical symptoms scores and SWS parameters (Table 5) in accordance with other findings showing a negative correlation between negative symptoms and SWS in neuroleptic withdrawn schizophrenic patients (8, 17-20). Such a correlation is consistent with the demonstration that SWS reduction in schizophrenia is related to low concentrations of 5-HT (32) which is associated to an increase of negative symptoms (37).

In conclusion, the present study shows that schizophrenic patients have insomnia-like sleep disorders as well as abnormalities in nonREM-REM sleep control. The observation that sleep parameters are related to clinical symptoms of schizophrenia suggest that sleep share common neurophysiological substrates with schizophrenia. Indeed, REM sleep parameters are found to be correlated to cognitive functions in patients with schizophrenia (38). Given the consequences poor sleep has on cognitive performance (39), the possibility that cognitive dysfunction in schizophrenia could be related to sleep disorders should bring another perspective to this issue.

Acknowledgments

Supported by the "Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada" and "Fonds de la recherche en santé du Québec". Dr. Francine Spitz, M.D., and Ms Lorraine Riopel, M.Sc., are thanked gratefully for their help into acquiring the data.

Table 1. Published studies on sleep organization in drug-naive schizophrenics
(means±SD)

		Lauer et al., 1997	Tandon et al., 1992	Ganguli et al., 1987	Jus et al., 1973
Nb Subject	SZ	22	20	8	11
	CT	22	15	16	10
Age	SZ	32.7±8.6	26.8±7.1	21.5±4.0	70.8±NM
	CT	30.7±6.7	25.6±5.3	22.8±2.9	71.1±NM
Total sleep time (min.)	SZ	366±60*	324±64*	341±87	323±42
	CT	435±28	403±39	398±28	335±56
Sleep onset latency (min.)	SZ	57±53*	56±48*	41±50	73±20*
	CT	20±11	12±8.1	14±6.1	35±22
Sleep Efficiency (%)	SZ	77±12*	78±14*	77±14	N/M
	CT	93±3.6	95±3.0	93±5.3	N/M
Stage 2 (%)	SZ	50±9.2*	57±9.4	57±8.7	46±6.8
	CT	57±7.4	59±7.9	61±8.9	48±7.8
Stage 4 (%)	SZ	5.0±7.0	3.3±7.6	7.6±8.9	4.5±2.8
	CT	4.5±3.9	3.9±5.6	5.4±5.4	4.4±3.0
REM Sleep Latency (min.)	SZ	66±40	65±34*	83±34	52±28*
	CT	73±20	97±57	80±27	93±46
REM Sleep (%)	SZ	19±6.4	22±5.8	17±4.2	18±3.4
	CT	19±4.5	20±4.7	20±4.2	17±4.9

SZ: schizophrenia patients, CT: controls, * : significant, N/M : not mentioned

Table 2. Correlation obtained between sleep variables and BPRS factors in published studies.

	Global severity	Positive symptoms	Negative symptoms
Total sleep time	ns	- (19)N; -(23)N	ns
Sleep onset latency	ns	+ (22)N	ns
Sleep efficiency	ns	- (19)N; -(23)N	ns
SWS duration	- (7)N	-(23)N	-(8)X; - (17)N; - (18)N; - (19)N; - (20)N
REM sleep latency	- (5)N,X; - (21)N	- (5)N,X; - (7)X; - (21)N	- (5)N
REM sleep duration	- (14)N	- (19)N	ns

+: positive correlation, - : negative correlation, ns: non-significant correlation. Numbers in parentheses relate to reference list numbers, N: neuroleptic-withdrawn, X: neuroleptic-naive.

Table 3. PANSS and BPRS mean scores and standard deviations in six drug-naive patients with schizophrenia.

PANSS	Mean \pm SD	BPRS	Mean \pm SD
Total score:	83.2 \pm 9.8	Global severity:	47.5 \pm 4.8
Positive scale:	19.0 \pm 5.4	Positive symptoms:	9.6 \pm 2.6
Negative scale:	21.3 \pm 8.9	Negative symptoms:	8.6 \pm 4.6
General Psychopathology:	42.8 \pm 7.3		

Table 4. Sleep variables (mean \pm SD).

	SZ n = 7	CT n = 10	<i>U</i>	<i>p</i>
Age	35.3 \pm 17.7	33.9 \pm 17.8	30	n.s.
Total sleep time (min.)	294.6 \pm 105.3	388.8 \pm 48.2	9.0	.01
Sleep onset latency (min.)	58.1 \pm 56.9	10.0 \pm 5.4	3.5	.002
Stage 3 latency (min.)	27.9 \pm 27.1	32.6 \pm 42.1	34	n.s.
Stage 4 latency (min.)	30.3 \pm 19.6	59.1 \pm 91.5	17	n.s.
Stage 1 (%)	16.8 \pm 9.2	12.7 \pm 5.4	25	n.s.
Stage 2 (%)	52.4 \pm 6.9	55.2 \pm 7.4	30	n.s.
Stage 3 (%)	8.0 \pm 4.4	7.4 \pm 3.5	30	n.s.
Stage 4 (%)	1.2 \pm 1.7	5.4 \pm 4.6	12	.02
SWS (%)	9.2 \pm 6.0	12.7 \pm 6.5	26	n.s.
Sleep Efficiency (%)	81.0 \pm 25.2	90.3 \pm 9.6	25	n.s.
REM Sleep Latency (min.)	55.7 \pm 27.7	93.6 \pm 42.7	12	.02
REM Sleep (%)	21.6 \pm 6.5	19.4 \pm 3.5	22	n.s.
REM Sleep Efficiency (%)	83.1 \pm 12.2	85.1 \pm 8.3	33	n.s.
Spindle density (Nb / min. S2)	2.8 \pm 1.8	2.5 \pm 1.4	23	n.s.
REMs density (Nb / min. SR)	9.1 \pm 3.1	8.4 \pm 2.1	21	n.s.

Table 5. Spearman's Rho correlation coefficients relating BPRS positive, negative and global severity scales to measures of sleep architecture and phasic activity in 6 drug-naive patients with schizophrenia.

	Positive	Negative	Global
Total sleep time (min.)	-.14	-.08	-.46
Sleep onset latency (min.)	.55	-.31	.49
Stage 3 latency (min.)	-.52	.60	-.02
Stage 4 latency (min.)	-.10	-.30	-.72
Stage 1 (%)	.41	-.09	.55
Stage 2 (%)	-.55	.66	-.09
Stage 3 (%)	.64	-.60	-.06
Stage 4 (%)	.72	-.71	-.06
SWS (%)	.63	-.60	-.06
Sleep Efficiency (%)	.23	-.37	.12
REM Sleep Latency (min.)	-.79*	.78	.50
REM Sleep (%)	-.29	-.26	-.81*
REM Sleep Efficiency(%)	-.34	.20	-.58
Spindle density (Nb / min. S2)	.43	-.65	-.06
REMs density (Nb / min. SR)	.06	-.60	-.84*

* $p < 0.05$

Figure 1. Distribution of A) waking after sleep onset, B) SWS and C) REM sleep, broken down by thirds of night (* = $p < .05$).

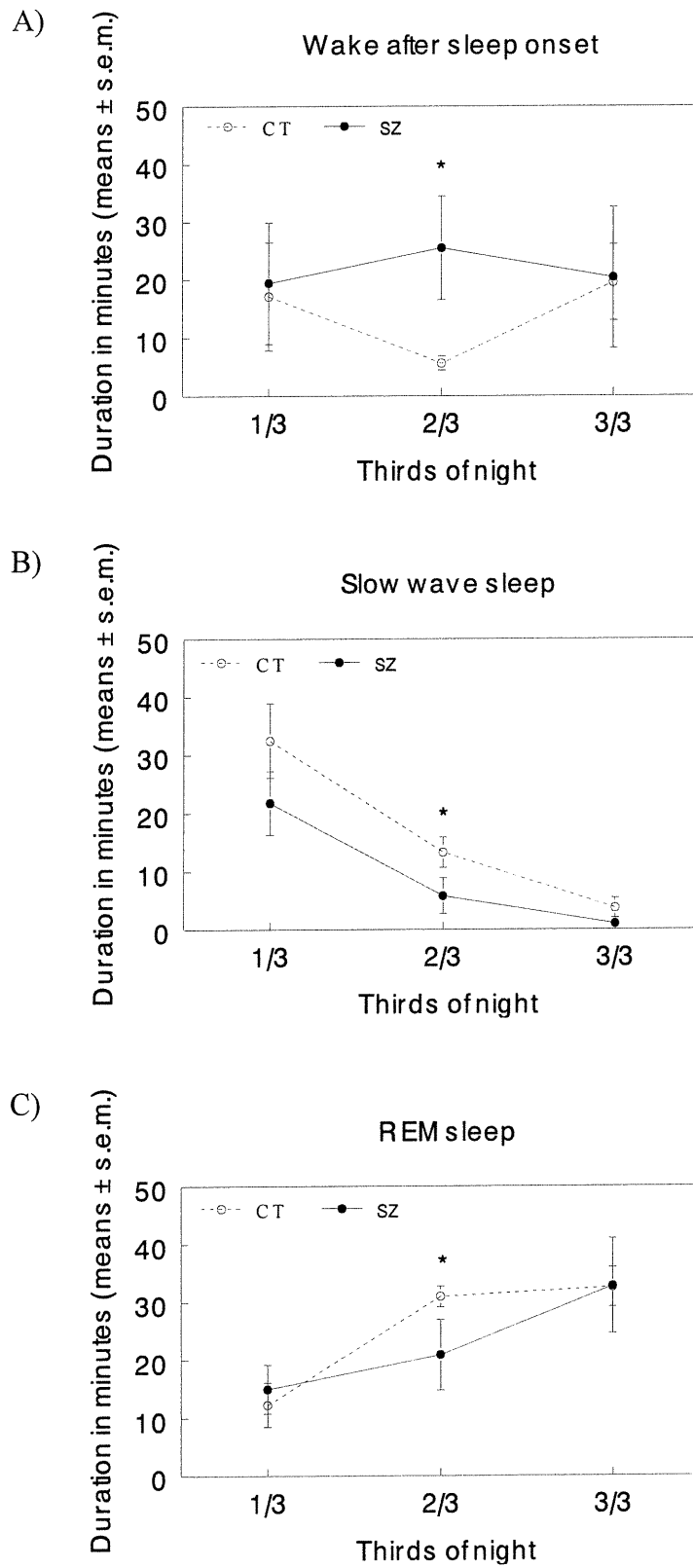


Figure 2. Distribution of A) sleep spindles density and B) eye movements density, broken down by thirds of night.

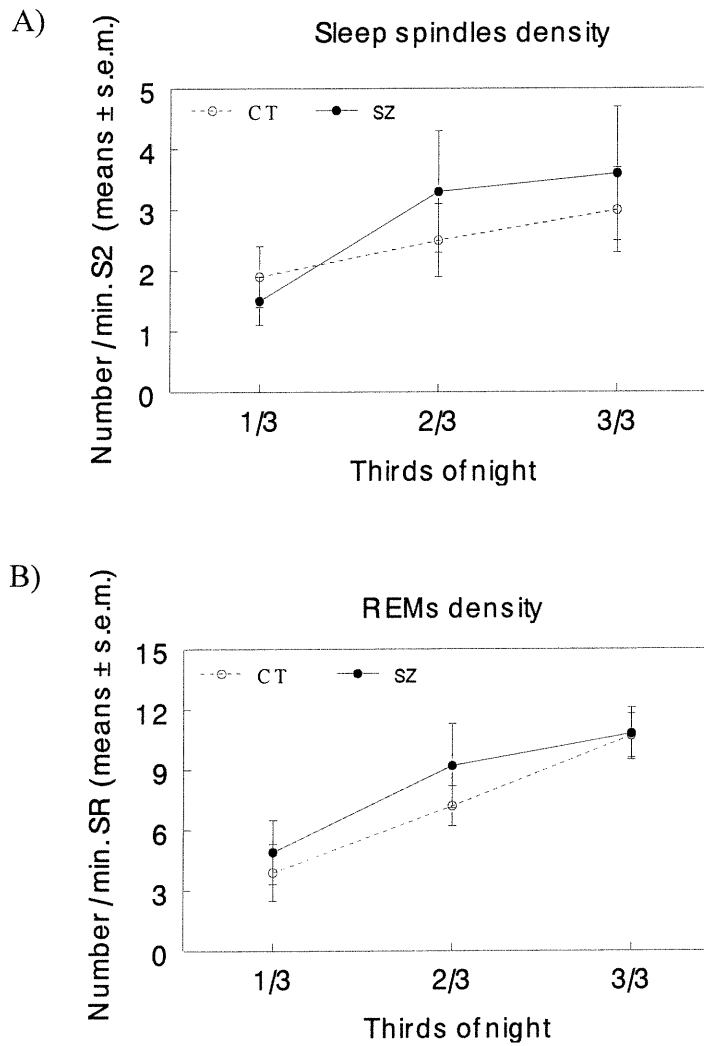
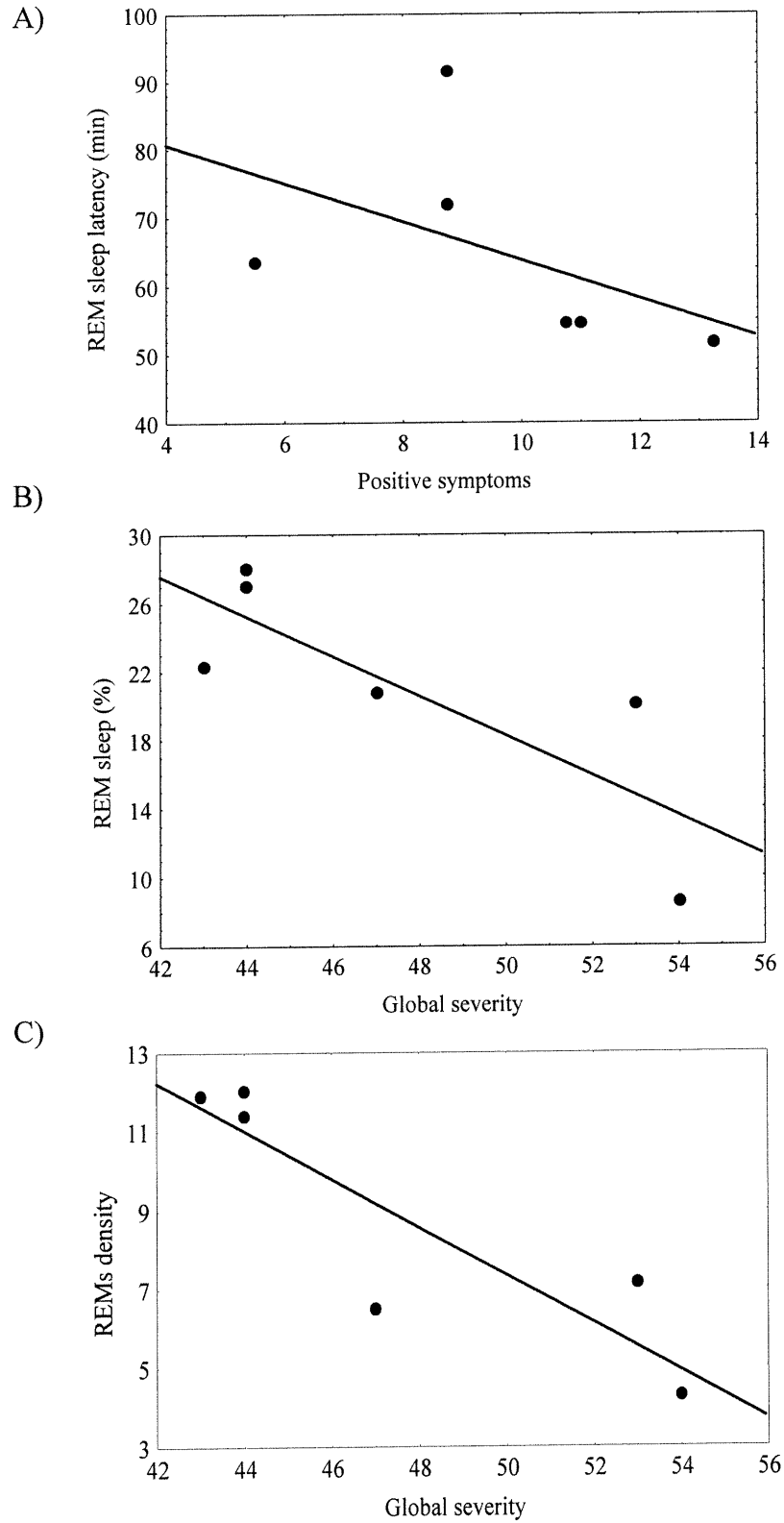


Figure 3. Correlation relating BPRS scores and measures of REM sleep architecture and phasic activity: A) REM sleep latency, B) % REM sleep over the night and C) REMs density.



References

1. Keshavan MS, Reynolds CF, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in schizophrenia: A critical review. *Compr Psychiatry* 1990; 30:34-47.
2. Benson KL, Zarcone VP. Schizophrenia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders company, 2000: 1159-1167.
3. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:651-668.
4. Nofzinger EA, van Kammen DP, Gilbertson MW, Gurklis JA, Peters JL. Electroencephalographic sleep in clinically stable schizophrenic patients: Two-weeks versus six-weeks neuroleptic-free. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 829-835.
5. Tandon R, Shipley JE, Taylor S, Greden JF, Eiser A, DeQuardo J, Goodson J. Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia. Relationship to positive/negative symptoms and prior neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:185-194.
6. Kupfer DJ, Wyatt RJ, Scott JS, Snyder F. Sleep disturbance in acute schizophrenic patients. *Amer J Psychiatry* 1970; 126:1213-1223.
7. Lauer CJ, Schreiber W, Pollmächer T, Holsboer F, Krieg JC. Sleep in schizophrenia: a polysomnographic study on drug-naive patients. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16:51-60.
8. Ganguli R, Reynolds CF, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in young, never-medicated schizophrenics. A comparison with delusional and nondelusional depressives and with healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:36-44.
9. Jus K, Bouchard M, Jus AK, Villeneuve A, Lachance R. Sleep EEG studies in

untreated, long-term schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 29:386-390.

10. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 1993; 262: 679-685.

11. Jankel WR, Niedermeyer E, Sleep spindles. *Journal of clinical neurophysiology* 1985; 2:1-35.

12. Hiatt JF, Floyd TC, Katz PH, Feinberg I. Further evidence of abnormal non-rapid-eye-movement sleep in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:797-802.

13. Keshavan MS, Reynolds CF, Ganguli R, Brar JS, Houck PR, Kupfer DJ. EEG sleep in familial subgroups of schizophrenia. *Sleep Res* 1990; 19:330.

14. Hudson JI, Lipinski JF, Keck PE, Aizley HG, Vuckovic A, Zierk KC, Pope HG. Polysomnographic characteristics of schizophrenia in comparison with mania and depression. *Biol psychiatry* 1993; 34:191-193.

15. Kempnaers C, Kerkhofs M, Linkowski P, Mendlewicz J. Sleep EEG variables in young schizophrenic and depressive patients. *Biol Psychiatry* 1988; 24:828-833.

16. Benson KL, Zarcone VP. Rapid eye movement sleep eye movements in schizophrenia and depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:474-482.

17. Keshavan MS, Miewald J, Haas G, Sweeney J, Ganguli R, Reynolds CF. Slow-wave sleep and symptomatology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res* 1995; 29:303-314.

18. Kato M, Kajimura N, Okuma T, Sekimoto M, Watanabe T, Yamadera H, Takahashi K. Association between delta waves during sleep and negative symptoms in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 1999; 39:165-172.

19. Reich L, Weiss BL, Coble P, McPartland R, Kupfer DJ. Sleep disturbance in

schizophrenia. A revisit. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32:51-55.

20. van Kammen DP, van Kammen WB, Peters J, Goetz K, Neylan T. Decreased slow-wave sleep and enlarged lateral ventricles in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1988; 1:265-271.

21. Thaker GK, Wagman AMI, Tamminga CA. Sleep polygraphy in schizophrenia: methodological issues. *Biol psychiatry* 1990; 28:240-246.

22. Zarcone VP, Benson KL. BPRS symptom factors and sleep variables in schizophrenia. *Psychiatr Res* 1997; 66:111-120.

23. Neylan TC, van Kammen DP, Kelley ME, Peters JL. Sleep in schizophrenic patients on and off haloperidol therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:643-649.

24. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

25. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.

26. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962; 10:799-812.

27. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: BIS/BRI, University of California at Los Angeles, 1968.

28. Pampoulova T, Poulin J, Stip E, Godbout R. Periodic limbs movements during sleep in neuroleptic-naive patients with schizophrenia: a pilot study. *Sleep* 2000; 23(suppl 2):A355.

29. Keshavan MS, Reynolds CF, Miewald JM, Montrose DM, Sweeney JA, Vasko RC,

Kupfer DJ. Delta sleep deficits in schizophrenia. Evidence from automated analyses of sleep data. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:443-448.

30. Boivin DB, Moriset NJ, Lal S. Abnormal circadian rhythm of sleep propensity in chronic schizophrenia. *Sleep* 2000; 23(suppl 2):A363.

31. Caldwell DF, Frost MK, Domino EF. Analog computer analysis of EEG patterns during sleep in normal and chronic schizophrenic subjects. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1969; 26:110-116.

32. Benson KL, Faull KF, Zarcone VP. Evidence for the role of serotonin in the regulation of slow wave sleep in schizophrenia. *Sleep* 1991; 14:133-139.

33. Feinberg I, Braun M, Koresko RL, Gottlieb F. Stage 4 sleep in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1969; 21:262-266.

34. Keshavan MS, Reynolds CF, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in schizophrenia: A critical review. *Compr Psychiatry* 1990; 30: 34-47.

35. Kupfer DJ, Ehlers CL. Two roads to rapid eye movement latency. *Arch Gen psychiatry* 1989; 46:945-948.

36. Poulin J, Stip E, Godbout R. REM sleep EEG spectral analysis in neuroleptic-naive patients with schizophrenia: increased prefrontal and anterior right hemisphere beta activity. *Sleep* 2000; 23(suppl 2):A365.

37. Kelley ME, van Kammen DP, Allen DN. Empirical validation of primary negative symptoms: independence from effects of medication and psychosis. *Amer Journal Psychiatry* 1999; 156:406-411.

38. Taylor SF, Goldman RS, Tandon R, Shipley JE. Neuropsychological function and REM sleep in schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* 1992; 32: 529-538.

39. Bonnet MH. Sleep deprivation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: W.B. Saunders company, 2000: 53-71.

1. Résumé des résultats de l'article

Les hypothèses principales de la présente étude sont confirmées par les résultats obtenus. Les patients schizophrènes montrent une diminution du pourcentage de stade 4 et du délai d'apparition du SP. Une tendance vers une corrélation négative entre les symptômes négatifs et le SLP est observée, mais non statistiquement significative, lorsque le pourcentage de stade 4 est utilisé. Des corrélations négatives entre les symptômes positifs et la latence de SP ainsi qu'entre l'item hallucination et la densité MORs sont aussi observées.

Les hypothèses secondaires de la présente étude sont aussi confirmées par les résultats obtenus. Les patients schizophrènes ont un temps total en sommeil plus court, une latence de sommeil plus longue et un temps en éveil après l'endormissement plus élevé. La différence d'efficacité du sommeil observée entre les deux groupes n'est pas significative malgré que les résultats obtenus (81 % chez les patients versus 90 % chez les contrôles) se rapprochent de ceux obtenus dans les études précédentes qui ont montré une différence significative (77-78 % chez les patients versus 93-95 % chez les contrôles) (voir Table 1 dans l'article). Les pourcentages des stades 1, 2 et 3 ainsi que les délais d'apparition des stades 3 et 4 ne diffèrent pas entre les deux groupes. De plus, le pourcentage de SP, l'efficacité du SP et la densité MORs ne sont pas différents entre les deux groupes. Par ailleurs, des analyses supplémentaires ont été effectuées et ont révélé une corrélation négative entre la sévérité globale des symptômes et le pourcentage de SP ainsi que la densité MORs.

L'hypothèse exploratoire est confirmée. La densité de fuseaux de sommeil ne diffère pas entre les deux groupes. Cette dernière variable mérite d'être étudiée plus profondément étant donné les substrats physiologiques rattachés aux fuseaux de sommeil et le peu d'études effectuées sur cette variable du sommeil dans la schizophrénie.

2. Principales explications

Les observations sur l'organisation du sommeil dans la schizophrénie peuvent être attribuables à un trouble des mécanismes d'alternance entre la veille et le sommeil ou à un trouble du contrôle de l'organisation du sommeil.

2.1. Trouble des mécanismes veille-sommeil

Les observations montrant un délai d'apparition du sommeil plus long, un temps total en sommeil plus court et plus d'éveils nocturnes peuvent s'expliquer par des dysfonctions des mécanismes veille-sommeil tels un trouble de désengagement des processus d'éveil ou un trouble d'engagement et de maintien des processus de sommeil.

2.1.1. Difficultés de désengagement des mécanismes de veille

L'analyse de la distribution de l'éveil par tiers de nuit montre que les patients schizophrènes maintiennent une quantité d'éveil élevée au cours de la nuit, alors que les participants sains ont une diminution marquée de l'éveil dans le deuxième tiers de la nuit (voir Figure 1 dans l'article). Cette observation suggère un non-désengagement des mécanismes de veille lors du sommeil des patients schizophrènes. En effet, une absence d'inhibition de la sécrétion de cortisol au moment du coucher est observée dans la schizophrénie (100), ce qui explique aussi l'augmentation du délai d'apparition du sommeil ainsi que la diminution du temps en sommeil chez les patients schizophrènes. Il est possible que des facteurs de stress liés aux problèmes psychologiques, sociaux et environnementaux que peuvent vivre ces patients, particulièrement lorsqu'ils sont en crise, expliquent ce phénomène. Les difficultés d'initiation et de maintien du sommeil sont aussi observées dans plusieurs autres troubles psychiatriques et neurologiques (108). Ainsi, ces troubles du sommeil de type insomnie observés dans la schizophrénie ne sont pas spécifiques à cette maladie et peuvent être liés à la détresse psychologique des patients souffrant de maladies psychiatriques graves.

2.1.2. Difficultés d'engagement des mécanismes de sommeil

Les résultats de la présente étude montrent une diminution du pourcentage de stade 4 chez les patients schizophrènes comparativement aux participants sains. Dans les autres études sur le sommeil de patients schizophrènes jamais traités avec des neuroleptiques, l'analyse visuelle du sommeil n'a pas montré de diminution de SLP (23, 27, 30). Cependant, Ganguli et al. (12) ont montré une diminution des ondes delta à l'aide d'une analyse quantifiée chez les patients schizophrènes jamais traités. Les études chez les patients schizophrènes en arrêt de traitement montrent aussi une diminution du SLP (6, 10, 13, 17, 42) et des ondes delta (16, 25, 40). Le marqueur de l'intensité de la propension au sommeil étant les ondes delta en SLP (99), ces observations suggèrent un trouble d'engagement des mécanismes du sommeil. En effet, certains auteurs ont montré une atténuation du pic sécrétoire de l'hormone somatotrope; marqueur endocrinien du SLP, chez les patients schizophrènes (115). De plus, suite à une privation de sommeil, les patients schizophrènes ne montrent pas de rebond de SLP contrairement aux participants sains (10). Cette observation suggère une rigidité du système de propension au sommeil dans la schizophrénie.

Cependant, cette hypothèse voulant qu'un trouble au niveau des mécanismes d'engagement et de maintien du sommeil explique la diminution de SLP observée dans la schizophrénie n'est pas complètement appuyée par certaines observations. La présente analyse par tiers de nuit montre une quantité moindre de SLP chez les patients schizophrènes, mais la pente descendante du temps passé en SLP au cours de la nuit chez les patients est semblable à celle des participants sains. De plus, l'activité des fuseaux de sommeil est normale chez les patients schizophrènes. Sans compter que des analyses quantifiées ont montré que la fréquence delta en SL n'est pas diminuée chez les patients schizophrènes, donc l'activité lente est normalement présente (25, 39-40, 48). Ces observations suggèrent que les mécanismes thalamo-corticaux du SL fonctionnent normalement dans la schizophrénie. Néanmoins, les analyses quantifiées montrent généralement une diminution de l'amplitude delta dans la schizophrénie (12, 19, 25, 35, 37, 39-40, 48). Donc une difficulté à générer l'amplitude réglementaire aux ondes delta (75 μ V) nécessaire pour constituer du SLP pourrait expliquer la diminution de SLP observée chez les patients schizophrènes.

Par ailleurs, le métabolisme du 5-HT étant associé à l'amplitude des ondes delta (93), un trouble du métabolisme 5-HT pourrait expliquer les difficultés des patients schizophrènes à générer le SLP. En effet, Benson et al.(42) ont montré une association entre l'activité 5-HT et le SLP chez des patients schizophrènes en arrêt de traitement neuroleptique. Cette hypothèse expliquerait aussi les corrélations entre le SLP et les symptômes négatifs puisque ces derniers répondent mieux aux neuroleptiques atypiques qui agissent sur l'activité 5-HT (68).

Une hypothèse plus parcimonieuse pour expliquer la diminution de SLP chez les patients schizophrènes serait un déficit au niveau de l'activation ou de la densité neuronale chez ces patients. En effet, l'accumulation de potentiels post-synaptiques nécessaire à la génération des ondes lentes nécessite une activation en phase d'un grand nombre de cellules (87). Cette hypothèse expliquerait aussi l'association entre le SLP et les symptômes négatifs étant donné que les ondes lentes sont principalement présentes dans la région frontale (91) et que les symptômes négatifs sont reliés à des dysfonctions frontales (46, 61-64). Toutefois, des analyses quantifiées plus approfondies de l'activité EEG lente en sommeil chez des patients schizophrènes jamais traités avec des neuroleptiques sont nécessaires avant d'élaborer cette hypothèse davantage.

2.2. Trouble de contrôle du sommeil

Il est possible que la diminution du délai d'apparition du SP soit explicable soit par un trouble chronobiologique ou par une anomalie des processus *SP-OFF* / *SP-ON* qui normalement régulent l'organisation du sommeil, et ce dès les premières minutes suivant le coucher.

2.2.1. Trouble chronobiologique

Le processus C consiste en l'établissement d'une phase circadienne générée en cycles par les pacemakers circadiens. Le début d'une période de sommeil et la longueur de celle-ci est dépendante de la phase circadienne (116). La propension au SP en particulier suit une distribution circadienne pour laquelle le pic matinal coïncide avec le

minimum de température corporelle (117-118). Ainsi, si le délai d'apparition du sommeil s'allonge jusqu'à un pic circadien favorable à l'apparition du SP, il est possible que ce dernier se manifeste plus rapidement et même au moment de l'apparition du sommeil (119). Selon Boivin et al. (120), il est possible que le rythme du SP chez les schizophrènes soit plus rigide que chez les sujets sains. La réduction du délai d'apparition du SP comme conséquence de l'allongement du délai d'apparition du sommeil a déjà été proposé par Jus et al. (30) pour les patients schizophrènes. Toutefois, la corrélation que nous avons calculée entre la latence de SP et le délai d'apparition du sommeil n'est pas significative.

2.2.2 Trouble de contrôle du mécanisme SP-OFF

Certains auteurs (19, 102) ont suggéré que la réduction du délai d'apparition du SP est un trouble découlant d'une diminution de la pression du SLP, c'est-à-dire d'une diminution de l'inhibition qu'exerce normalement le mécanisme SP-OFF sur le mécanisme SP-ON. Certaines études ont en effet montré une corrélation entre la diminution de SLP et la latence de SP (13, 22). Cependant, ces dernières études ont été effectuées chez des patients en arrêt de traitement neuroleptique. La présente étude ne montre pas de corrélation significative entre ces deux variables. Il ne semble donc pas qu'une hyposensibilité du mécanisme SP-OFF soit une explication satisfaisante pour expliquer la diminution du délai d'apparition du SP.

2.2.3 Trouble de contrôle du mécanisme SP-ON

La diminution du délai d'apparition du SP chez les patients schizophrènes pourrait être reliée à une suractivation de l'activité cholinergique (43). L'administration de l'agoniste cholinergique RS-86 provoque couramment un endormissement en SP chez les patients schizophrènes et leur famille (41, 43). Ces observations suggèrent que des mécanismes cholinergiques hypersensibles induisent l'apparition plus rapide du SP dans la schizophrénie. De plus, les présents résultats montrent une corrélation négative entre les symptômes positifs et le délai d'apparition du SP. L'exacerbation des symptômes positifs pourrait donc être associée à une augmentation de la sensibilité cholinergique des mécanismes d'induction du SP. En effet, Garcia-Rill et al. (76) ont montré une

densité neuronale post-mortem plus élevée chez les patients schizophrènes comparativement aux personnes saines dans les noyaux pédonculo-pontin et du tegmentum latérodorsal du système SP-ON.

Néanmoins, les présentes observations montrent qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes concernant la densité MORs et le % de SP malgré que l'augmentation du SP au cours de la nuit progresse plus lentement chez les patients schizophrènes comparativement aux contrôles (voir Figure 1 dans l'article). Ces observations suggèrent une hypoactivation de l'activité cholinergique des mécanismes du SP dans la schizophrénie. L'hypothèse de l'hypoactivité cholinergique dans la schizophrénie est appuyée par les études montrant que les patients schizophrènes n'ont pas de rebond de SP après une privation sélective de SP (10).

Les observations de la présente étude montrant que le score total au BPRS est négativement corrélé à la densité MORs et au pourcentage de SP suggèrent que le maintien du SP est associé à la sévérité globale des symptômes de la schizophrénie. Cette observation est cohérente avec l'étude longitudinale de Kupfer et al. (29) qui montre une réduction du SP chez les patients en crise. Les résultats de la présente étude montrent aussi une corrélation négative entre les hallucinations et la densité MORs. Ces corrélations négatives entre les symptômes de la schizophrénie et les variables du maintien du SP suggèrent qu'une diminution de l'activité cholinergique serait associée à l'exacerbation des symptômes de la schizophrénie. Cette proposition est cohérente avec les observations de Karson et al. (77) qui montrent que l'hypoactivité cholinergique pontique est associée aux symptômes positifs dans la schizophrénie.

3. Principal problème méthodologique de la présente étude

3.1. Petit nombre d'individus par groupe

Le problème principal de la présente étude est le petit nombre d'individus par groupe. Ceci étant dû à la grande difficulté à recruter des patients schizophrènes qui acceptent de dormir deux nuits dans un laboratoire de sommeil pendant leur première semaine d'hospitalisation tout en s'abstenant de prendre des neuroleptiques. Ainsi, un

petit n diminue grandement la puissance des statistiques utilisées. Afin de contrer ce problème de puissance, des tests non-paramétriques ont été utilisés et le seuil alpha a été fixé à 0,05 pour l'ensemble des comparaisons et corrélations. Néanmoins, les présents résultats répliquent ceux obtenus par les études précédentes qui évaluent le sommeil des patients schizophrènes jamais traités avec des neuroleptiques.

IV.—CONCLUSION—

La présente étude décrit une fois de plus les troubles du sommeil dans la schizophrénie et les liens entre ces derniers et les symptômes cliniques de cette maladie. Il en résulte qu'il existe bien des liens entre les mécanismes du sommeil et ceux de la schizophrénie, puisque les résultats montrent non seulement des troubles du sommeil chez les patients schizophrènes par rapport à la population saine, mais des relations entre ces troubles du sommeil et les symptômes de la schizophrénie. Les explications possibles de ces relations nécessitent de plus amples investigations à partir des hypothèses émises sur la pathophysiologie de la schizophrénie impliquant les mécanismes du sommeil.

1. Principales implications de la présente étude

La présente étude montre que les patients schizophrènes jamais traités avec des neuroleptiques ont des troubles du sommeil de type insomnie. Il est proposé que ces troubles soient induits par la détresse psychologique associée aux maladies psychiatriques graves. De plus, les résultats montrent des troubles des mécanismes de contrôle du cycle SL / SP. Des corrélations entre le SP et les symptômes de la schizophrénie sont aussi observées, ce qui suggère que le SP partage des substrats neurophysiologiques communs avec la schizophrénie.

Les observations de la présente étude appuient l'hypothèse voulant qu'un trouble au niveau des systèmes cholinergiques impliqués dans l'initiation et le maintien du SP soit impliqué dans la schizophrénie. Les symptômes positifs semblent être associés à une hypersensibilité cholinergique représentée par la diminution du délai d'apparition du SP. La sévérité globale des symptômes de la schizophrénie semble s'associer aux mécanismes de maintien du SP représentés par le pourcentage de SP et la densité MORs. Globalement, la présente étude montre qu'une association existe entre les symptômes de la schizophrénie et les mécanismes du SP. Cette association mérite d'être étudiée davantage.

2. Recherches futures

2.1. Évaluation de l'effet de la détresse psychologique sur le sommeil des patients schizophrènes

Étant donné les conclusions de la présente étude sur l'implication de la détresse psychologique des patients dans certains troubles du sommeil, des mesures permettant d'évaluer la détresse psychologique devraient être utilisées dans les recherches futures. Par exemple, des échelles mesurant le niveau d'anxiété et des mesures du taux de cortisol pourraient permettre d'évaluer les effets de l'anxiété et du stress sur les troubles du sommeil des participants. Ces évaluations permettraient de préciser l'implication de certains facteurs reliés aux mécanismes d'éveil dans les troubles du sommeil des patients schizophrènes.

2.2. Utilisation des nouvelles échelles typologiques d'évaluation des symptômes de la schizophrénie

Il existe d'autres méthodes pour quantifier les symptômes de la schizophrénie, par exemple, les échelles proposées par Liddle (59). Ce dernier relie les différents sous-types de symptômes à des dysfonctions neuroanatomiques et à des troubles cognitifs spécifiques. Ainsi, l'utilisation de ces échelles permettrait une meilleure évaluation des hypothèses expérimentales sur les relations entre les dysfonctions neuroanatomiques impliquant les troubles du sommeil et les symptômes de la schizophrénie.

2.3. Corrélations entre le sommeil et les performances cognitives des patients schizophrènes

Étant donné l'effet de la qualité du sommeil sur la performance cognitive diurne (121), des recherches sur la performance cognitive en corrélation avec le sommeil des patients schizophrènes pourraient aussi apporter un approfondissement sur l'implication des mécanismes du sommeil dans les signes cliniques de la schizophrénie. Les symptômes positifs sont reliés aux anomalies temporo-limbiques qui impliquent des troubles de la perception et de la mémoire et les symptômes négatifs sont corrélés aux

dysfonctions préfrontales impliquant des troubles de l'attention et du fonctionnement exécutif (64). Donc, des corrélations entre le SP, les symptômes positifs et des dysfonctions temporo-limbiques impliquant des troubles de la perception et de la mémoire ainsi que des corrélations entre le SLP, les symptômes négatifs et des dysfonctions préfrontales impliquant des troubles attentionnels et exécutifs devraient être observées dans ce type d'étude.

2.4. Analyses quantifiées de l'EEG du sommeil des patients schizophrènes

Des analyses quantifiées de l'EEG du sommeil des patients schizophrènes permettraient de préciser les hypothèses proposées pour expliquer les troubles du sommeil dans la schizophrénie. Par exemple, la transformée rapide de Fourier quantifiant le spectre de fréquence de l'EEG du SL et du SP sous différents sites corticaux pourrait être effectuée. Par la suite, ces spectres pourraient être comparés avec ceux des participants sains et corrélés aux symptômes de la schizophrénie. Ces analyses permettraient de mieux comprendre l'activité cérébrale en sommeil des patients schizophrènes et ses associations avec l'état clinique des patients.

2.5. Études neurophysiologiques des mécanismes cholinergiques SP-ON en relation avec les symptômes de la schizophrénie

Avant d'élaborer davantage sur l'hypothèse proposant l'implication des mécanismes cholinergiques pontiques dans les symptômes positifs de la schizophrénie, des études visant plus particulièrement l'anatomie des mécanismes d'induction du SP en relation avec les symptômes positifs dans la schizophrénie sont nécessaires. Ces études pourraient élaborer de nouveaux protocoles d'imagerie cérébrale dans le but d'évaluer l'organisation neuroanatomique du système SP-ON en corrélation avec les troubles du sommeil et les symptômes cliniques de la schizophrénie.

V.—BIBLIOGRAPHIE

1. Dement W. Dream recall and eye movements during sleep of sleep and dreaming patterns in psychiatric patients. *J Nerv Ment Dis* 1955; 122: 263-269.
2. Koresko R, Snyder F, Feinberg I. "Dream time" in hallucinating and non-hallucinating schizophrenic patients. *Nature* 1963; 199: 1118-1119.
3. Feinberg I, Koresko RL, Gottlieb F, Wender PH. Sleep electroencephalography and eye movement patterns in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1964; 5: 44-53.
4. Feinberg I, Koresko RL, Gottlieb F. Further observations on electrophysiological sleep patterns in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1965; 6: 21-24.
5. Hartman E, Verdone P, Snyder F. Longitudinal studies of sleep and dreaming patterns in psychiatric patients. *J Nerv Ment Dis* 1966; 142: 117-126.
6. Caldwell DF, Domino EF. Electroencephalographic and eye-movement patterns during sleep in chronic schizophrenic patients. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1967; 22: 414-420.
7. Gulevich GD, Dement WC, Zarcone VP Jr. All-night sleep recordings of chronic schizophrenics in remission. *Compr Psychiatry* 1967; 8: 141-149.
8. Stern M, Fram DH, Wyatt R, Grinspoon L, Tursky B. All-night sleep studies of acute schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1969; 20: 470-477.
9. Dürriegl V, Buranji I, Stojanovic V. Characteristics of paradoxical sleep in schizophrenia. *Sleep: physiology, biochemistry, psychology, pharmacology, clinical implications*. 1st Europ. Congr. Sleep Res., Basel 1972: 587-591.
10. Gillin JC, Wyatt RJ. Schizophrenia: perchance a dream? *Int. Rev Neurobiol* 1975; 17: 297-342.

11. Reich L, Weiss BL, Coble P, McPartland R, Kupfer DJ. Sleep disturbance in schizophrenia. A revisit. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 51-55.
12. Ganguli R, Reynolds CF, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in young, never-medicated schizophrenics. A comparison with delusional and nondelusional depressives and with healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 36-44.
13. Zarcone VP Jr, Benson KL, Berger PA. Abnormal rapid eye movement latencies in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 45-48.
14. Kempnaers C, Kerkhofs M, Linkowski P, Mendlewicz J. Sleep EEG variables in young schizophrenic and depressive patients. *Biol Psychiatry* 1988; 24: 828-833.
15. Thaker GK, Wagman AMI, Tamminga CA. Sleep polygraphy in schizophrenia: methodological issues. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 240-246.
16. Taylor SF, Tandon R, Shipley JE, Eiser AS, Goodson J. Sleep onset REM periods in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 205-209.
17. Benson KL, Zarcone VP Jr. Rapid eye movement sleep in schizophrenia and depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 474-482.
18. Hudson JI, Lipinski JF, Keck PE Jr, Aizley HG, Vuckovic A, Zierk KC, Pope HG Jr. Polysomnographic characteristics of schizophrenia in comparison with mania and depression. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 191-193.
19. Hiatt JF, Floyd TC, Katz PH, Feinberg I. Further evidence of abnormal non-rapid-eye-movement sleep in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 797-802.
20. Thaker HK, Wagman AM, Kirkpatrick B, Tamminga CA. Alterations in sleep polygraphy after neuroleptic withdrawal: A putative supersensitive dopaminergic mechanism. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 75-86.

21. Taylor SF, Tandon R, Shipley JE, Eiser AS. Effects of neuroleptic treatment on polysomnographic measures in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 904-912.
22. Neylan TC, van Kammen DP, Kelley ME, Peters JL. Sleep in schizophrenic patients on and off haloperidol therapy. Clinically stable vs relapsed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 643-649.
23. Tandon R, Shipley JE, Taylor S, Greden JF, Eiser A, DeQuardo J, Goodson J. Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia. Relationship to positive/negative symptoms and prior neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 185-194.
24. Nofzinger EA, van Krammen DP, Gilbertson MW, Gurklis JA, Peters JL. Electroencephalographic sleep in clinically stable schizophrenic patients: Two-week versus six-week neuroleptic-free. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 829-835.
25. Kajimura N et al. A quantitative sleep-EEG study on the effects of benzodiazepine and zopiclone in schizophrenic patients. *Schizo Res* 1995; 15: 303-312.
26. Wetter TC, Lauer CJ, Gillich G, Pollmacher T. The electroencephalographic sleep pattern in schizophrenic patients treated with clozapine or classical antipsychotic drugs. *J Psychiatr Res* 1996; 30: 411-419.
27. Lauer CJ, Schreiber W, Pollmacher T, Holsboer F, Krieg JC. Sleep in schizophrenia: a polysomnographic study on drug-naive patients. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16: 51-60.
28. Maixner S, Tandon R, Eiser A, Taylor S, DeQuardo JR, Shipley J. Effect of antipsychotic treatment on polysomnographic measure in schizophrenia: a replication and extension. *Am J Psychiatry* 1998, 11: 1600-1602.
29. Kupfer DJ, Wyatt RJ, Scott J, Snyder F. Sleep disturbance in acute schizophrenic

- patients. *Am J Psychiatry* 1970; 126: 1213-1223.
30. Jus K, Bouchard M, Jus AK, Villeneuve A, Lachance R. Sleep EEG studies in untreated, long-term schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 29: 386-390.
31. Tandon R, Shipley JE, Eiser AS, Greden JF. Association between abnormal REM sleep and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989; 27: 359-361.
32. Benson KL, Csernansky JG, Zarcone VP Jr. BPRS symptom factors and sleep variables in schizophrenia. *Schizophr Res* 1991; 4: 329-330.
33. Keshavan MS, Miewald J, Hass G, Sweeney J, Ganguli R, Reynolds CF. Slow-wave sleep deficits and outcome in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91: 289-292.
34. Keshavan MS, Miewald J, Haas G, Sweeney J, Ganguli R, Reynolds CF. Slow-wave sleep and symptomatology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatry Res* 1995; 29: 303-314.
35. Keshavan MS, Pettegrew JW, Reynolds CF, Panchalingam KS, Montrose D, Miewald J, Kupfer DJ. Biological correlates of slow wave sleep deficits in functional psychoses: 31P-magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res*, 1995; 57: 91-100.
36. Benson KL, Sullivan EV, Lim KO, Lauriello J, Zarcone VP Jr, Pfefferbaum A. Slow wave sleep and computed tomographic measures of brain morphology in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1996; 60: 125-134.
37. Kajimura N, Kato M, Okuma T, Sekimoto M, Watanabe T, Takahashik K. Relationship between delta activity during all-night sleep and negative symptoms in schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 451-454.
38. Keshavan MS, Reynolds CF, Miewald JM, Montrose D. A longitudinal study of EEG sleep in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1996; 59: 203-211.

39. Kato M et al. Association between Delta Waves during Sleep and Negative Symptoms in Schizophrenia. *pharmaco-eeeg studies by using structurally different hypnotics. Neuropsychobiology* 1999; 39: 165-172.
40. Keshavan MS, Reynolds CF, Miewald JM, Montrose DM, Sweeney JA, Vasko RC, Kupfer DJ. Delta sleep deficits in schizophrenia: evidence from automated analyses of sleep data. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 443-448.
41. Reimann D, Gann H, Fleckenstein PM, Hohagen F, Olbrich R, Berger M. Effect of RS 86 on REM latency in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1991; 38: 89-92.
42. Benson KL, Faull KF, Zarcone VP Jr. Evidence for the role of serotonin in the regulation of slow wave sleep in schizophrenia. *Sleep* 1991; 14: 133-139.
43. Riemann D, Gann H, Hohagen F, Olbrich R, Berger M. Cholinergic stimulation and REM sleep in depression and schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 6: 126.
44. Tandon R, Shipley JE, Taylor S, Greden JF, Goodson J. Cholinergic mechanisms and REM sleep abnormalities in schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 6: 126-127.
45. van Kammen DP, Widerlöv E, Neylan TC, Ekman R, Kelley ME, Mouton A, Peters JL. Delta sleep-inducing-peptide-like immunoreactivity (DSIP-IL) and delta sleep in schizophrenic volunteers. *Sleep* 1992; 15(6): 519-525.
46. van Kammen DP, van Kammen WB, Peters J, Goetz K, Neulan T. Decreased slow-wave sleep and enlarged lateral ventricles in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1988; 1: 265-271.
47. Maggini C, Guazelli M, Ciapparelli A. All-night sleep abnormalities in schizophrenia: relationship to CT brain ventricular size and clinical characteristics. *Schizophrenia: A psychobiological view (Casacchia & Rossim eds.)* 1989, pp.125-136.

48. Keshavan MS, Reynolds CF, Ganguli R, Brar J, Houck P. Electroencephalographic sleep and cerebral morphology in functional psychoses: A preliminary study with computed tomography. *Psychiatry Res* 1991; 39: 293-301.
49. Takeuchi K, Takigawa M, Fukuzako H, Hokazono Y, Hirakawa K, Fukuzako T. Correlation of third ventricular enlargement and EEG slow wave activity in schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1994; 55:1011.
50. Tandon R, DeQuardo JR, Taylor SF, McGrath M, Jibson M, Fiser A, Goldman M. Phasic and enduring negative symptoms in schizophrenia: biological markers and relationship to outcome. *Schizophr Res* 2000; 45: 191-201.
51. Lauer CJ, Krieg JC. Slow-wave sleep and ventricular size: A comparative study in schizophrenia and major depression. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 121-128.
52. Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry* 1996; 30: 587-599.
53. Kendler KS, Myers JM, O'Neill FA, Martin R, Murphy B, MacLean CJ, Walsh D, Straub RE. Clinical features of schizophrenia and linkage to chromosomes 5q, 6p, 8p and 10p in the Irish study of high-density schizophrenia families. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 402-408.
54. King S, Dizon MJ. Expressed emotion and relapse in young schizophrenia outpatients. *Schizophr Bull* 1999; 25:377-387.
55. Otin SC, Mednick JA. Risks factors of psychosis: identifying vulnerable population premorbidity. *Schizophr Bull* 1996; 22: 223-240.
56. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br. Med J* 1980; 280 1-9
57. Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophrenia Bull*

1985; 11: 471-486.

58. Bilder RM, Mukherjee S, Reider RO, Pandurangi AK. Symptomatic and neuropsychological components of defect states. *Schizophrenia Bull* 1985; 11: 409-419.

59. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia: A reexamination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 145-151.

60. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

61. Weinberger DR, Bigelow LB, Kleinman JE, Klein JT, Rosenblatt JE, Wyatt RJ. Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia: an association with poor response to treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 11-13.

62. Ota T, Maeshiro H, Ishido H, Shimizu Y, Uchida R, Toyoshima R, Oshima H, Takazawa A, Montomura H, Noguchi T. Treatment resistant chronic psychopathology and CT scans in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1987; 75: 415.

63. Pfefferbaum A, Zipursky RB, Lim KO, Zatz LM, Stahl SM, Jernigan TL. Computed tomographic evidence for generalized sulcal and ventricular enlargement in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 633.

64. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 179-186.

65. McCarley RW, Faux SF, Shenton ME, Nestor PG, Adams J. Event-related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenia pathophysiology. *Schizophrenia Res* 1991; 4: 209-231.

66. Weinberger DR, Lipska BK. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophrenia Res* 1995; 16: 87-110.

67. Angrist B, Rotrosen J, Gershon S. Differential effects of amphetamine and neuroleptics on negative vs positive symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology* 1980; 72: 17-19.
68. Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21(Suppl 2): 106S-115S.
69. Shenton ME, Faux SF, McCarley RW, Ballinger R, Coleman M, Torello M, Duffy FH. Correlation between abnormal auditory P300 topography and positive symptoms: a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 710-716.
70. Kelley ME, van Kammen DP, Allen DN. Empirical validation of primary negative symptoms: independence from effects of medication and psychosis. *Amer Journal Psychiatry* 1999; 156: 406-411.
71. Rubin P, Hemmingsen R, Moller-Madsen S, Nertel C, Povlsen J, Karle A. Relationship between brain structure and function in disorders of the schizophrenic spectrum: single photon emission computerised tomography, computerised tomography and psychopathology of first episode. *Acta Psychiatrica Scand* 1994; 90: 281-289.
72. Kaplan RD, Szechtman H, Franco S, Szechtman B, Nahmias C, Garnett ES, List S, Cleghorn JM. Three clinical syndromes of schizophrenia in untreated subjects: Relation to brain glucose activity measured by positron emission tomography (PET). *Schizophrenia Research* 1993; 11: 47-54.
73. Snyder SH. The dopamine hypothesis in schizophrenia: focus on the dopamine receptors. *Am J Psychiatry* 1976; 133: 197-202.
74. Wong DF, Wagner HN Jr, Tune LE, Dannals RF, Pearlson GD, Links JM, Tamminga CA, Broussolle EP, Ravert HT, Wilson AA et al. A positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science* 1986; 234: 1558-1563.

75. Liddle PF. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunctions. *Psychol Med* 1987; 17: 45-48.
76. Garcia-Rill E, Biedermann JA, Chambers T, Skinner RD, Mrak RE, Husain M, Karson CN. Mesopontine neurons in schizophrenia. *Neuroscience* 1995; 66: 321-335.
77. Karson CN, Casanova MF, Kleinman JE, Griffin WS. Choline acetyltransferase in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 454-459.
78. Pickar D, Litman RE, Konicki DE, Wolkowitz OM, Breier A. Neurochemical and neural mechanisms of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1990; 24: 124-125.
79. Omori M, Murata T, Kimura H, Koshimoto Y, Kado H, Ishimori Y, Ito H, Wada Y. Thalamic abnormalities in patients with schizophrenia revealed by proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res* 2000; 98: 155-162.
80. Crook JM, Tomaskovic-Crook E, Copolov DL, Dean B. Decreased muscarinic receptor binding in subjects with schizophrenia: a study of the human hippocampal formation. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 381-388.
81. Davison CG, Neale JM. *Abnormal psychiatry revised*, sixth edition. New-York: John Wiley & Sons Press 1996.
82. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bull* 2000; 26: 119-136.
83. Heinrichs RW, Zakaznis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998; 12: 426-445.
84. Kuperberg G, Heckers S. Schizophrenia and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology* 2000; 10: 205-210.

85. Brusset B, Guilleminault C, Duche D-J. Troubles du sommeil et schizophrénie. A propos d'une observation. *Sem Hôp Paris* 1972; 47: 3075-3983.
86. Dursun JM, Patel JKM, Burke JG, Reveley MA. Effects of typical antipsychotic drugs and risperdone on the quality of sleep. *Journal of Psychiatry and Neurosciences* 1999; 24: 333-337.
87. Elul R. The genesis of the EEG. *Int. Review of neurobiology (Pfeiffer & Smythies)* 1972; 15: 228-272.
88. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: BIS/BRI, University of California at Los Angeles, 1968.
89. Jankel WR, Niedermeyer E, Sleep spindles. *Journal of clinical neurophysiology* 1985; 2:1-35.
90. Paiva T. The K-complex variability in normal subjects. In: Phasic events and dynamic organisation of sleep. Terzano, Halasz, Declerck eds. Raven Press 1991.
91. Werth E, Acherman P, Borbely A. Brain topography of the human sleep EEG: antero-posterior shifts of spectral power. *Neuroreport* 1996; 8: 123-127.
92. Steriade M, Gloor P, Llinas RR, Lopes da Silva JH, Mesulam MM. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroenceph clin Neurophy* 1990; 76: 481-508.
93. Puizillout JS, Gaudin-Chazal G, Sayadi A, Vigier P. Serotonergic mechanism and sleep. *J Physiol* 1981; 77: 415-424.
94. Hobson JA, McCarley RW, Wysinski PW. sleep cycle oscillations: reciprocal discharges by two brainstem neuronal groups. *Science* 1975; 189: 55-58.

95. Hobson JA. The dreaming brain. Basic books, New-York 1988.
96. Douglass AB, Tandon R, Shipley JE, Taylor S, Goodson J. REM density changes in schizophrenia due to biperiden. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 108.
97. Cavallero C, Cicogna P, Natale V, Occhionero M, Zito A. Slow wave sleep dreaming. *Sleep* 1992; 15: 562-566.
98. Gervasoni D, Peyron C, Rampon C, Barbagli B, Chouvet G, Urbain N, Fort P, Luppi H. Role and origin of the GABAergic innervation of dorsal raphe serotonergic neurons. *J Neurosci* 2000; 20: 4217-4225.
99. Cespuglio R, Houdouin F, Oulerich M, El Mansari M, Jouvet M. Axonal and somato-dendritic modalities of serotonin release: their involvement in sleep preparation, triggering and maintenance. *J Sleep Res* 1992; 1: 150-156.
100. Van Cauter E, Linkowski P, Kerkhofs M, Hubain P, L'Hermite-Balériaux M, Leclercq R, Brasseur M, Copinschi G, Mendlewicz J. Circadian and sleep-related endocrine rhythm in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 348-356.
101. Roschke J, Wagner P, Mann K, Prentice-Cuntz T, Frank C. An analysis of the brain's transfer properties in schizophrenia: amplitude frequency characteristics and evoked potentials during sleep. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 503-510.
102. Feinberg I, Braun M, Koresko RL, Gottlieb F. Stage 4 sleep in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1969; 21: 262-266.
103. Chouinard S, Poulin J, Stip E, Godbout R. Le sommeil des patients atteints de schizophrénie: une méta-analyse. Communication présentée au 15^e congrès de la société française de recherche sur le sommeil, Montpellier, novembre 2000.

104. Hoffmann R, Hendrickse W, Rush AJ, Armitage R. slow-wave activity during non-REM sleep in men with schizophrenia and major depressive disorders. *Psychiatry Res* 2000; 95: 215-225.
105. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1962; 10: 799-812.
106. Bunney WE Jr, Hamburg DA. A method for reliable longitudinal observations on behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1963; 9: 280-294.
107. Reynolds CF, Kupfer DJ. Sleep research in affective illness: state of the art circa 1987. *Sleep* 1987; 10:199-215.
108. Benca RM, Obermyer WH, Thisted RA, Gillin C. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 651-668.
109. Montplaisir J, Nicolas A, Godbout R, Walters A. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd Edition, M. Kryger, T. Roth & N.C. Dement (Eds.) 1999
110. Montplaisir J, Godbout R. Les troubles du sommeil et de la vigilance. In Lalonde P, Grunberg F, eds. *Psychiatrie clinique: approche bio-psycho-sociale*. Chicoutimi: Gaëtan Morin, 1988: 544-575.
111. Traub AC. Chronic schizophrenic sleep patterns under napping and non napping conditions. *Psychophysiology* 1971; 7: 297.
112. Carrier J, Land S, Buysse DJ, Kupfer DJ, Monk TH. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the « middle » years of life (20y-60y). *Psychophysiology* 2000, Sous presse.
113. Keshavan MS, Reynolds CF, Ganguli R, Brar JS, Houck PR, Kupfer DJ. EEG sleep in familial subgroups of schizophrenia. *Sleep Res* 1990; 19: 330.

114. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: BIS/BRI, UCLA, 1968.
115. Kahn RS, Davidson M, Hirschowitz J, Stern RG, Davis BM, Gabriel S, Moore C, Davis KL. Nocturnal growth hormone secretion in schizophrenic patients and healthy subjects. *Psychiatry Res* 1992; 41: 155-161.
116. Czeisler CA, Weitzman ED, Moore-Ede MC et al. Human sleep: its duration and organisation depend on its circadian phase. *Science* 210: 1264-1267, 1980.
117. Czeisler CA, Zimmerman JC, Ronda JM et al. Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. *Sleep* 2: 329-346.
118. Zully J. Distribution of REM sleep in entrained 24 hour and free-running sleep-wake cycles. *Sleep* 2: 377-389. 1980.
119. Carskadon MA, Dement W. Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practices of sleep medicine*. Philadelphia: Saunders, 1994: 16-25.
120. Boivin DB, Morisset NJ, Lal S. Abnormal circadian rhythm of sleep propensity in chronic schizophrenia. *Sleep* 2000; 23(suppl 2):A363.
121. Forest G, Godbout R, Riopel L, Lussier I, Stip E. Selective attention correlates with stage 2 and sleep spindle EEG activity in normal young subjects. *Soc Neurosci Abstr* 1997; 23: 1848.