

Université de Montréal

**Trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique et synucleinopathies :  
rythmes spectraux et connectivité fonctionnelle à l'EEG au repos**

par Jimmy Hernandez

Département de neurosciences

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine

En vue de l'obtention du grade de maîtrise ès sciences en neurosciences

Novembre 2023

© Jimmy Hernandez, 2023

Université de Montréal

Département de neurosciences, Faculté de médecine, Université de Montréal

---

Ce mémoire intitulé

**Trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique et synucleinopathies :  
rythmes spectraux et connectivité fonctionnelle à l'EEG au repos**

Présenté par

Jimmy Hernandez

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Louis-Éric Trudeau

Président-rapporteur

Julie Carrier

Directrice de recherche

Ronald B. Postuma

Codirecteur

Alexandru Hanganu

Membre du jury

## Table des matières

<b>0. Remerciements et dédicace .....</b>	<b>6</b>
<b>0.1. Résumé .....</b>	<b>8</b>
<b>0.2. Abstract.....</b>	<b>10</b>
<b>0.3. Abréviations.....</b>	<b>11</b>
<b>1. Introduction.....</b>	<b>12</b>
<b>1.1. Trouble comportemental en sommeil paradoxal .....</b>	<b>12</b>
1.1.1. Historique, avant-propos et terminologie .....	12
1.1.2. Diagnostic .....	13
1.1.3. Épidémiologie du TCSP et caractéristiques de la population ayant un TCSP .....	15
1.1.4. Neuropathologie du TCSP .....	16
<b>1.2. Lien entre le trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique et les maladies synucléinopathiques.....</b>	<b>19</b>
<b>1.3. Marqueurs identifiés dans le TCSPi en lien avec la phénoconversion vers une maladie synucléinopathique.....</b>	<b>21</b>
1.3.1. Marqueurs d'examen clinique.....	22
1.3.2. Marqueurs neuropsychologiques .....	23
1.3.3. Marqueurs issus de l'imagerie cérébrale.....	25
1.3.4. Marqueurs d'électrophysiologie au repos .....	28
<b>1.4. Problématique .....</b>	<b>33</b>
<b>1.5. Objectifs et hypothèses .....</b>	<b>34</b>
1.5.1. Objectifs .....	34
1.5.2. Hypothèses .....	35
<b>2. Idiopathic REM sleep behavior disorder and synucleinopathies: a longitudinal investigation of EEG spectral rhythms and functional connectivity at resting state .....</b>	<b><i>Error!</i></b>
<i>Bookmark not defined.</i>	
<b>2.1. Introduction.....</b>	<b><i>Error! Bookmark not defined.</i></b>

<b>2.2. Methods</b> .....	Error! Bookmark not defined.
2.2.1. Participants.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.2. Procedure .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.3. Data acquisition and preprocessing .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.4. Spectral power analyses .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.5. Functional connectivity.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.6. Statistical analyses .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>2.3. Results</b> .....	Error! Bookmark not defined.
2.3.1. Sociodemographic, clinical and PSG variables .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.2. Spectral power .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.3. Functional connectivity.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.4. Logistic regression .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>2.4. Discussion</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>2.5. Reference</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>3. Discussion</b> .....	<b>72</b>
<b>3.1. Résumé des résultats</b> .....	<b>72</b>
<b>3.2. Interprétation</b> .....	<b>73</b>
3.2.1. Les patients ayant converti vers une maladie synucléinopathique présentent un profil spectral qui les distingue de ceux n'ayant pas converti plusieurs années avant qu'une synucléinopathie ne soit diagnostiquée.....	73
3.2.2. Les patients ayant converti vers une maladie synucléinopathique présentent une augmentation de l'activité arythmique à travers plusieurs régions corticales .....	77
3.2.3. Les patients ayant progressé vers une maladie synucléinopathique présentent une altération de la connectivité fonctionnelle globale ainsi que dans la région temporo-occipitale gauche.....	79
3.2.4. Les composantes rythmiques et arythmiques ainsi que la connectivité fonctionnelle globale et spécifique permettent de prédire à 77.9% l'incidence de phénoconversion .....	83
<b>3.3. Limites de l'étude</b> .....	<b>85</b>

3.4. Perspectives .....	87
4. Conclusion.....	90
5. Références .....	91

## **0. Remerciements et dédicace**

L'aventure intellectuelle de mener un projet de recherche et d'en faire un compte-rendu clair, cohérent et intéressant s'est avérée être davantage tumultueuse que je ne l'avais pensé. Cependant, je suis devant mon écran à écrire les mots de cette section après avoir terminé l'ensemble de ce travail. Ce fût un voyage majoritairement solitaire dans lequel j'ai pu définir mes intérêts en neurosciences avec plus de spécificité et où j'ai pu développer des façons alternatives de réfléchir aux problèmes que je rencontre, que ce soit devant un pépin de programmation ou dans les interactions sociales. Je me félicite d'avoir passé au travers de ce chapitre de ma vie et d'avoir su en retirer autant de compétences. Cependant, ce n'est pas complètement seul qu'on écrit un mémoire; le film des dernières années présente aussi une sélection d'acteurs talentueux et qui m'ont appuyé dans l'atteinte du dénouement.

D'abord, j'aimerais remercier chaleureusement ma directrice et mentore Julie Carrier. Julie, tu es la mieux placée pour savoir à quel point j'ai eu des moments de reconsidération par rapport à ce que je faisais et pour m'avoir vu passer à travers plusieurs gros changements dans ma vie. Pourtant, malgré mes baisses de productivité sporadiques et mes relâchements, je n'ai jamais senti un jugement de ta part. Tu es une personne empathique, très drôle et tu m'as motivé et remotivé en me rappelant les raisons pour lesquelles je m'étais embarqué dans cette aventure. Merci Julie, de tout mon cœur et mon esprit! Au plaisir de continuer avec toi les collaborations et discussions dans le futur (proche).

Ensuite, j'aimerais remercier mon second mentor et (presque) second superviseur : Jean-Marc Lina. Tu as également assisté à mes hauts et mes bas en recherche et lors de la rédaction de ce mémoire, mais comme Julie, je n'ai ressenti que de la compréhension et du support de ta part. Tu

as stimulé des idées en moi qui ont influencé ma musique, mes créations artistiques et aussi les notions que je veux poursuivre d'étudier en neurosciences. Je suis très confiant que nous allons rester proche et que les collaborations vont continuer d'exister entre nous! Merci Jean-Marc.

À un niveau plus personnel, j'aimerais remercier ma sœur, Kelly, qui est également ma colocataire et qui m'a vu au premier plan jongler avec toutes les dimensions de ma vie. Kelly, tu étais là pour moi dans les moments où mon cerveau surchauffait et tu m'as souvent remonté le moral et poussé à poursuivre. La fameuse phrase «je dois travailler sur mon mémoire» est devenu une vraie blague entre nous deux. J'aimerais également remercier ma mère, Nancy, de m'avoir toujours poussé et supporté à me surpasser académiquement, mais également artistiquement. J'ai toujours voulu repousser le seuil de la satisfaction et cela m'a porté loin dans mes objectifs qui ne cessent de décupler. Finalement, un merci tout spécial à ma partenaire, meilleure amie et amoureuse, Maya. Tu m'as connu dans une zone grise de ma vie où tout était en restructuration et tu as proposé en moi des réflexions sur l'équilibre de vie, le développement spirituel et émotionnel. Je crois pouvoir dire que j'arrive beaucoup mieux qu'avant à maintenir un équilibre entre mon esprit, mon corps et mon cœur et c'est en partie grâce à nos conversations et nos interactions.

Au moment où j'écris ces mots, je réalise que beaucoup de gens m'appuyaient de près ou de loin dans ce chapitre académique; je ressens énormément de gratitude en ce moment. Il n'est pas réaliste de tous les remercier ici, mais je vais prendre le temps de contacter ces personnes afin de leur exprimer à quel point je leur suis reconnaissant. Je crois que tous devraient faire de même pour leurs adjuvants du quotidien.

## 0.1. Résumé

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique (TCSPi) précède de plusieurs années le diagnostic d'une maladie synucléinopathique. Dans cette étude, nous cherchions à déterminer si la puissance spectrale relative, les composantes rythmiques et arythmiques des spectres de puissance, ainsi que la connectivité fonctionnelle permettaient d'identifier à un temps de base les patients ayant un TCSPi qui développerait une synucléinopathie lors des suivis cliniques annuels. Un enregistrement EEG au repos et une évaluation neuropsychologique ont été conduits auprès de quatre-vingt-un participants atteints d'un TCSPi ( $66.89 \pm 6.91$  ans, 20 femmes) et des évaluations neurologiques annuelles étaient menées afin de définir si les patients montraient des symptômes d'une maladie synucléinopathique. La puissance spectrale standard ainsi qu'une estimation spectrale des composantes rythmiques et arythmiques ont été calculées. Ensuite, la connectivité fonctionnelle globale et entre chaque paire d'électrodes ont été estimée par le *weighted Phase Lag Index*. Après une durée de suivi de  $5.01 \pm 2.76$  ans, 34 participants ont été diagnostiqués avec une synucléinopathie et 47 sont restés exempts de maladie. Comparativement aux participants avec un TCSPi n'ayant pas converti, ceux ayant converti montraient, lors de l'évaluation de base, une puissance spectrale relative plus élevée dans la bande thêta, une pente de la composante arythmique plus abrupte ainsi qu'une puissance rythmique plus élevée en thêta dans les régions occipitales et temporales ainsi qu'en en bêta1 dans les régions frontales. De plus, les patients TCSPi ayant converti présentaient une hyperconnectivité globale dans la bande bêta, mais une hypoconnectivité dans la bande alpha entre les régions temporo-occipitales gauches lors de l'évaluation de base comparativement à ceux n'ayant pas converti. Les altérations mesurables en EEG au repos lors de l'évaluation de base chez les participants avec TCSPi ayant converti vers

une maladie synucléinopathique suggèrent une perturbation des réseaux à grande échelle affectés par la neurodégénérescence précoce des structures sous-corticales.

**Mots-clés :** Trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique, synucléinopathie, maladie de Parkinson, démence à corps de Lewy, puissance spectrale, rythmes spectraux, composante arythmique, connectivité fonctionnelle

## 0.2. Abstract

Idiopathic REM sleep behavior disorder (iRBD) precedes the diagnosis of synucleinopathies by several years. In this study, we aimed to determine whether relative spectral power, rhythmic and arrhythmic components of power spectra, and functional connectivity at baseline could identify patients with iRBD who will develop a synucleinopathy at follow-up. Resting-state EEG recordings and neuropsychological evaluations were conducted on eighty-one participants with iRBD ( $66.89 \pm 6.91$  years; 20 women), and annual neurological assessments were performed to define the emergence of synucleinopathy symptoms. Standard spectral power and spectral estimates of rhythmic and arrhythmic components were calculated. Additionally, global and pairwise functional connectivity were estimated using the weighted Phase Lag Index. After a follow-up period of  $5.01 \pm 2.76$  years, 34 participants were diagnosed with a synucleinopathic disorder, while 47 remained disease-free. Compared to patients who did not convert, patients who converted at follow-up exhibited higher relative spectral power in the theta band, steeper slopes of the arrhythmic component, and increased rhythmic power in theta in posterior regions and beta1 in frontal regions at baseline evaluation. Furthermore, participants who converted showed hyperconnectivity in the beta band and hypoconnectivity in the alpha band between left temporo-occipital regions at baseline compared to participants who did not convert. The measurable alterations in resting-state EEG at baseline in participants with iRBD who phenoconverted towards a synucleinopathy suggest disruption of large-scale networks affected by early neurodegeneration of subcortical structures.

Keywords: Idiopathic REM sleep behavior disorder, synucleinopathy, Parkinson's disease, Lewy body dementia, spectral power, spectral rhythms, arrhythmic component, functional connectivity.

### **0.3. Abréviations**

TCSP : trouble comportemental en sommeil paradoxal

vPSG : polysomnographie complétée d'un enregistrement vidéo

SP : sommeil paradoxal

MP : maladie de Parkinson

DCL : démence à corps de Lewy

TCSPi : trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique / isolé

UPDRS-III : Unified Parkinson's Disease Rating Scale III

TCL : trouble cognitif léger

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

EEG: électroencéphalographie

Ratio E:I : balance entre les réseaux excitateurs et inhibiteurs

wPLI : weighted phase-lag index

DMN: réseau du mode par défaut

GABA : acide  $\gamma$ -aminobutyrique

## **1. Introduction**

### **1.1. Trouble comportemental en sommeil paradoxal**

#### *1.1.1. Historique, avant-propos et terminologie*

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP) a été rapporté pour la première fois par Schenck et collègues où ils décrivaient cinq patients rapportant un historique semblable de mouvements anormaux en sommeil menant parfois à des blessures (Schenck et al., 1986). Un examen approfondi en polysomnographie combinée à un enregistrement vidéo (vPSG) a permis de comprendre qu'il s'agissait d'une perte d'atonie musculaire en sommeil paradoxal (SP), dans laquelle les mouvements générés étaient étroitement liés au contenu onirique (Schenk et al., 1986). Depuis ce premier rapport décrivant les symptômes du TCSP, plusieurs travaux ont établi un lien entre ce trouble de sommeil et le développement ultérieur de maladies neurodégénératives, notamment la maladie de Parkinson (MP), la démence à corps de Lewy (DCL) et plus rarement l'atrophie multisystémique. Ces maladies neurodégénératives ont en commun l'accumulation pathologique de la protéine alpha-synucléine qui s'agglomère en corps de Lewy à l'intérieur des neurones. Cette accumulation pathologique de l'alpha-synucléine est proposée comme étant liée aux altérations de la transmission synaptiques et à la mort neuronale. Cependant, bien que cette hypothèse de la perte neuronale soit la plus prévalente dans la littérature, il est important de noter que les données établissant ce lien sont corrélationnelles (Espay & McFarthing, 2023). Selon cette hypothèse de neurotoxicité, les représentations cliniques de ces maladies diffèrent entre elles dû à la localisation des groupes neuronaux affectés par la synucléinopathie, causant des atteintes initiales qui sont majoritairement cognitives dans la DCL, motrices dans la MP et diffuses dans l'atrophie multisystémique.

À des fins de clarté et pour bien interpréter les études citées dans les sections suivantes, il est important de bien comprendre la terminologie employée. D’abord, le terme *synucléinopathie* (au singulier) fait spécifiquement référence à la pathologie engendrée par l’agrégation du peptide  $\alpha$ -synucléine dans les neurones et de sa transmission entre les groupes neuronaux interconnectés. Ensuite, lorsqu’on parle des *synucléinopathies* (au pluriel), nous faisons référence aux maladies qui ont en commun une symptomatologie causée par une propagation avancée de l’ $\alpha$ -synucléine et qui mène à un diagnostic clinique. Tel que mentionné, la synucléinopathie mène le plus fréquemment à un diagnostic de MP et la DCL et nous référerons à ces deux pathologies en employant le terme *synucléinopathies* pour le reste du mémoire. Finalement, le terme phénoconversion fait référence au moment où un diagnostic de maladie neurodégénérative d’origine synucléinopathique est posé. Sémantiquement, le terme phénoconversion désigne un changement du phénotype d’un individu, c’est-à-dire où des changements au niveau de caractéristiques observables sont notés sans que la pathologie sous-jacente ne soit qualitativement différente. En d’autres mots, nous parlons de l’apparition de symptômes observables à un certain moment de la progression pathologique lié à la synucléinopathie. Ceci est important dans l’optique où la synucléinopathie prend place plusieurs années avant que des symptômes soient observables lors d’une évaluation clinique.

Dans les prochaines sections, nous décrirons les caractéristiques du TCSP, le lien existant entre le TCSP et les maladies neurodégénératives d’origine synucléinopathique ainsi que les différents marqueurs qui ont été identifiés chez les patients ayant un TCSP qui présenteront éventuellement la symptomatologie menant au diagnostic d’une synucléinopathie.

### 1.1.2. Diagnostic

Le diagnostic définitif du TCSP, d'après la Classification internationale des troubles du sommeil – 3<sup>e</sup> édition, nécessite une évaluation en vPSG afin de confirmer, à l'aide de l'électromyogramme, une perte d'atonie musculaire en plus d'une activation motrice en SP (Sateia, 2014). De plus, l'évaluation en vPSG permet de poser le diagnostic différentiel avec d'autres troubles du sommeil qui présentent également des comportements moteurs anormaux en sommeil (Dauvillier et al., 2018; Sateia, 2014). En effet, des parasomnies comme le syndrome des jambes sans repos ou le somnambulisme sont souvent confondues avec le TCSP, ce qui démontre l'importance de définir qualitativement les comportements moteurs ainsi que les stades de sommeil dans lesquels ceux-ci surviennent (Nielsen & Paquette, 2007; Castelnovo et al., 2018). De façon générale, les patients sont référés à une clinique de sommeil suite à un historique de comportements violents en sommeil qui ont mené à des blessures autoaffligées ou infligées au partenaire de lit (St Louis & Boeve, 2017). Dans une étude décrivant les comportements observés dans le TCSP, Fernández-Arcos et collègues (2016) montrent que 92.6% des patients rapportent une expérience onirique déplaisante et la majorité des comportements moteurs observés sont de nature violente avec des coups de poing (87.2%), coups de pied (81.8%) et des chutes hors du lit (77.3%) figurant parmi les comportements les plus communs (Fernández-Arcos et al., 2016).

En lien avec le diagnostic, notons que deux descriptions du TCSP existent pour définir l'étiologie de ce trouble. D'abord, le TCSP peut être une manifestation secondaire à un trouble neurologique sous-jacent ou à un traitement pharmacologique, incluant les médications sérotoninergiques, et porte alors l'appellation de TCSP symptomatique ou secondaire (McCarter et al., 2015; Winkelman & James, 2004). Dans les cas où les symptômes du TCSP apparaissent sans cause apparente, le trouble est alors qualifié d'idiopathique ou d'isolé (TCSPi). Le TCSPi est aujourd'hui accepté comme une phase prodromique des synucléinopathies avec un taux de phénoconversion

pouvant atteindre 90% après un suivi moyen de 14 ans (Postuma et al., 2019). La symptomatologie du trouble dans sa forme isolée est alors expliquée par une neurodégénérescence précoce au niveau des structures du tronc cérébral impliquées dans les mécanismes régulant l'atonie musculaire en SP (Roguski et al., 2020). La pathophysiologie du TCSPi sera décrite en de plus amples détails dans la section 1.1.4.

### *1.1.3. Épidémiologie du TCSP et caractéristiques de la population ayant un TCSP*

Tel que mentionné précédemment, une évaluation utilisant un enregistrement en vPSG est nécessaire afin de diagnostiquer le TCSP, ce qui fait que les études épidémiologiques utilisant des entrevues téléphoniques ou des questionnaires surestiment la prévalence du TCSP en confondant les troubles de sommeil qui présentent une activation motrice anormale ou des comportements violents en sommeil (Dauvilliers et al., 2018; Wong et al., 2016; Ma et al., 2017). En comparaison, les études évaluant le TCSP sur la base d'un examen en vPSG rapportent une prévalence se situant entre 1.6 et 2%, mais en confondant les formes symptomatique et idiopathique du trouble (Frauscher et al., 2010; Kang et al., 2013; Ohayon & Schenck et al., 2010). En effet, tel que mentionné, le TCSPi est la forme de la parasomnie qui présente un lien avec la synucléinopathie, ce qui fait que ces prévalences ne sont pas informatives quant à la proportion des individus qui sont à risque de phénoconversion vers une maladie synucléinopathique. Récemment, une méta-analyse rapporte une prévalence du TCSPi de 0.68% en regroupant les données de 19 articles qui ont conduit un examen en vPSG et qui ont exclu les données relatives au TCSP symptomatique, montrant ainsi qu'une petite proportion des patients ayant un TCSP sont à risque d'éventuellement être diagnostiqués avec un trouble synucléinopathique (Edoardo Cicero et al., 2021).

Concernant la prévalence en lien avec le sexe, certaines études rapportent une surreprésentation du TCSP chez les hommes (Fernández-Arcos et al., 2016; Olson et al., 2000), tandis que d'autres rapportent une prévalence similaire entre les hommes et les femmes (Haba-Rubio et al., 2018). Les divergences entre les études pourraient être expliquées par le fait que le contenu des rêves est qualitativement différent entre les sexes, où les hommes présentent davantage de rêves à contenu violent (Bougalho & Salavisa et al., 2019). De plus, dans le TCSP, l'activité motrice qui se produit de manière cyclique en sommeil paradoxal est supérieure chez les hommes, résultant en davantage d'événements moteurs à la fois brefs et soudains au niveau du buste que les femmes ayant un TCSP (Bougalho & Salavisa, 2019). Les femmes ayant un TCSP tendent à démontrer globalement moins d'événements moteurs en SP (Bougalho & Salavisa et al., 2019). Ces facteurs pourraient expliquer le fait que le TCSP est sous-diagnostiqué chez les femmes au niveau de la population puisque leurs comportements anormaux en sommeil sont moins explicites, ce qui fait qu'elles ont moins tendance à consulter un médecin en lien avec un TCSP potentiel que les hommes.

#### *1.1.4. Neuropathologie du TCSP*

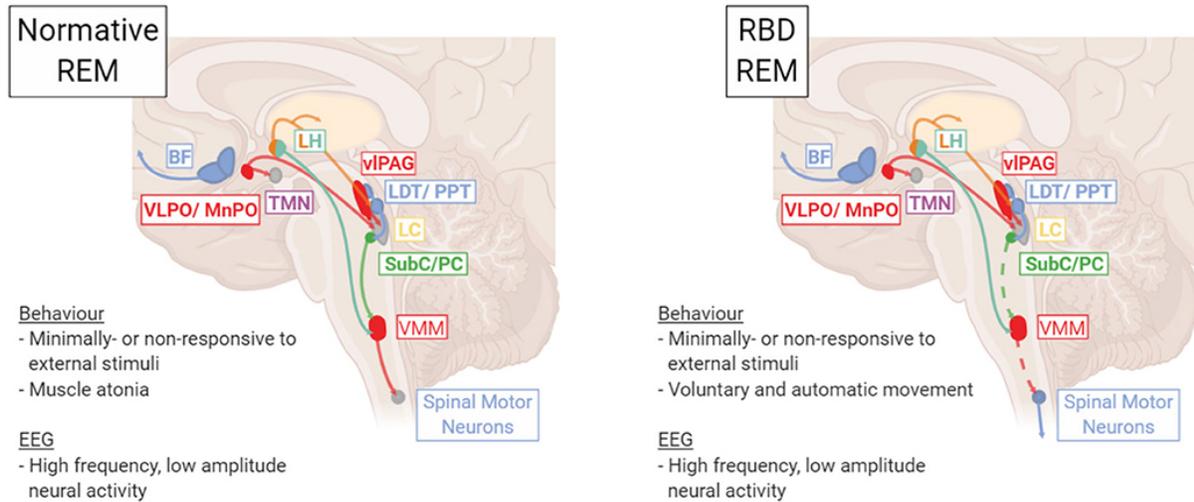
Une compréhension des mécanismes impliqués dans la régulation de l'atonie musculaire en SP en l'absence de pathologie est essentielle afin de caractériser les atteintes potentielles qui sont observées dans le TCSPi en lien avec la progression synucléinopathique (Luppi et al., 2013). Lorsque le SP est enregistré en vPSG il est possible de noter une forte activité EEG qui ressemble au stade 1 de sommeil, des mouvements oculaires rapides et transitoires ainsi qu'une absence de tonus musculaire tel que mesuré par l'électromyogramme (Arrigoni et al., 2016). Cette atonie musculaire en SP vient d'une inhibition de la transmission de l'activité du cortex moteur vers les muscles afin d'empêcher les individus de mettre en action le contenu de leurs rêves. Malgré une

part d'incertitude toujours existante, les études suggèrent que l'inhibition motrice en SP résulte d'une activation des neurones glutamatergiques dans le noyau caudal du pré-coeruleus. Ces neurones excitateurs projettent vers des groupes neuronaux inhibiteurs de la moelle ventromédiale menant à l'inhibition des signaux descendant du cortex moteur vers les motoneurones de la moelle épinière (Figure 1; Arrigoni et al., 2016; Luppi et al., 2013).

Concernant la perte d'atonie musculaire en SP, tel qu'observée dans le TCSPi, une première étude menée dans les années soixante démontrait que des lésions électrolytiques appliquées au tegmentum pontique dorsal chez des chats causaient une perte d'atonie musculaire en SP menant à des mouvements moteurs complexes et structurés ressemblant à des comportements observables à l'éveil (Jouvet & Delorme, 1965). Tel que mentionné précédemment, Schenck et collègues rapportaient, vingt et un ans plus tard, des symptômes similaires chez l'humain en l'absence de manipulation expérimentales, menant à la caractérisation du TCSP (Schenck et al., 1986). Ces observations précoces et le lien avec la synucléinopathie rapporté par Schenck et collègues en 1996 ont mené à une étude approfondie de la pathophysiologie du TCSP dans sa forme idiopathique. Celle-ci est maintenant partiellement comprise comme une perturbation de la balance entre les mécanismes excitateurs du pré-locus coeruleus et les mécanismes inhibiteurs de la moelle ventromédiale causée par l'agrégation précoce de l' $\alpha$ -synucléine au niveau des structures du tronc cérébral (Figure 1; Roguski et al., 2020).

## Key Neurotransmitters

<table style="width: 100%; border: none;"> <tr><td style="width: 20px; height: 10px; background-color: #4a7ebb; border: 1px solid black;"></td> Acetylcholine</tr></table>		

  |

**Figure 1** Schéma des régions cérébrales et des neurotransmetteurs impliqués dans le mécanisme d'atonie musculaire en sommeil paradoxal. En résumé, il est proposé que les neurones glutamatergiques du noyau caudal du pré-coeruleus (SubC/PC dans le schéma) stimulent les neurones GABAergiques de la moelle ventromédiale (VMM dans le schéma) afin d'inhiber l'activité des motoneurones spinaux (Spinal Motor Neurons dans le schéma). Reproduit à partir de «A Neurologist's Guide to REM Sleep Behavior Disorder» par Roguski et al. (2020). *Frontiers in Neurology*. 11:610. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00610>

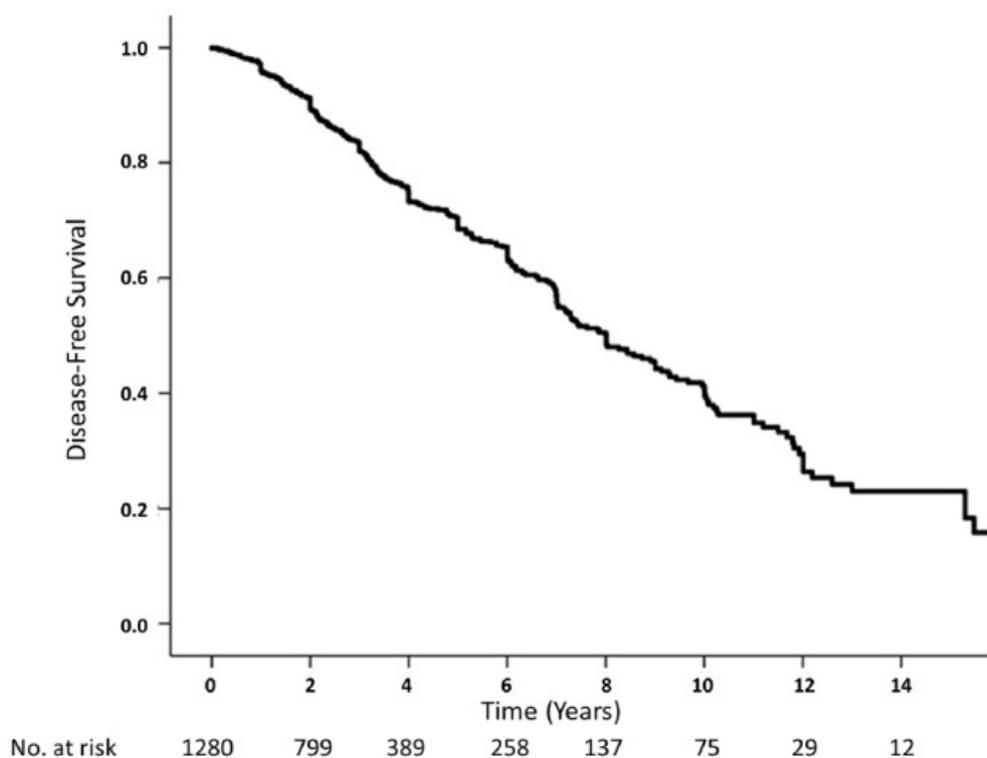
Cependant, comme la synucléinopathie peut suivre des trajectoires hétérogènes d'un individu à l'autre, il est possible que des altérations dans d'autres mécanismes existent pour expliquer la perte d'atonie musculaire en SP chez les patients ayant un TCSPi. Par exemple, il a été montré que les neurones glutamatergiques du noyau caudal du pré-coeruleus projettent non seulement vers la moelle ventromédiale, mais également vers l'hippocampe en contribuant aux mécanismes de régulation du SP (Lu et al., 2006). En effet, l'hippocampe est impliquée dans la régulation de l'activation neuronale et de l'excitabilité pendant le sommeil paradoxal. Dans le TCSPi, des altérations au niveau des neurones glutamatergiques du pré-coeruleus pourraient altérer les réseaux

qui régulent le SP dans l'hippocampe et ainsi, mener indirectement à une perte d'atonie musculaire par une coordination perturbée des différents mécanismes impliqués dans le SP (Lu et al., 2006). Considérant que le TCSPi est une phase prodromique des synucléinopathies, il est d'autant plus complexe d'identifier des mécanismes précis pouvant expliquer la symptomatologie de la parasomnie, puisque les patients sont évalués à différents stades de progression pathologique, ce qui crée une hétérogénéité au niveau des structures cérébrales affectées.

## **1.2. Lien entre le trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique et les maladies synucléinopathiques**

Tel que mentionné, le TCSPi est reconnu comme une phase prodromique des maladies synucléinopathiques par un taux de phénoconversion qui augmente en relation à la durée du suivi clinique des patients (Postuma et al., 2019). La première étude longitudinale ayant investigué le risque de phénoconversion chez des patients ayant un TCSPi rapportait que 38% de leur échantillon avait reçu un diagnostic de trouble parkinsonien  $3.7 \pm 1.4$  ans en moyenne après le diagnostic initial d'un TCSPi (Schenck et al., 1996). Le même groupe rapportait plus tard qu'après un suivi de  $14.2 \pm 6.2$  ans, le pourcentage de patients initialement diagnostiqué avec un TCSPi ayant convertis vers une synucléinopathie s'élevait à 81% avec une légère majorité de ceux-ci ayant convertis vers une MP (62%; Schenck et al., 2013). De façon similaire, un autre groupe de recherche rapportait que le risque de phénoconversion chez des patients ayant un TCSPi était de 31.1% après un suivi de 5 ans, mais que ce pourcentage s'élevait à 90.9% après un suivi de 14 ans (Iranzo et al., 2014). Parmi les patients ayant converti vers une maladie synucléinopathique, les auteurs de cette étude notent une proportion similaire de ceux-ci ayant converti vers une démence d'abord ou vers un trouble parkinsonien d'abord (Iranzo et al., 2014). Plus récemment, une étude

longitudinale combinant les données de 24 centres de recherche rapportait un taux de conversion annuel de 6.3%. Dans cette même étude, 73.5% de l'échantillon de 1280 patients ayant un TCSPi a été diagnostiqué avec une synucléinopathie après un suivi moyen de 12 ans (Postuma et al., 2019; Figure 1). La figure 1 démontre la proportion de patients ayant un TCSPi qui demeurent vivants sans avoir reçu de diagnostic de maladie synucléinopathique, ce qui démontre la probabilité croissante de conversion à mesure que les patients vieillissent (Postuma et al., 2019). De façon similaire aux études précédemment mentionnées, les auteurs rapportent que 56.5% de leur échantillon a d'abord été diagnostiqué avec un trouble parkinsonien, alors que 43.5% a d'abord été diagnostiqué avec une DCL (Postuma et al., 2019).



**Figure 2** Suivi longitudinal de la proportion d'un large échantillon de patients ayant un TCSPi qui ne démontre pas de phénoconversion vers une maladie synucléinopathique au fil des ans. Reproduit à partir de «Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study» par Postuma et al. (2019). *Brain*. 142(3):744-759. doi : 10.1093/brain/awz030

Ces études longitudinales suggèrent une idée qui semble être de plus en plus acceptée dans la littérature : si les patients ayant un TCSP sous sa forme idiopathique vivaient assez longtemps, ils finiraient tous par être éventuellement diagnostiqués d'une maladie synucléinopathique (Claassen et al., 2010). Cette dernière étude rapportait que la durée médiane entre l'apparition des symptômes d'un TCSPi et le diagnostic d'un trouble synucléinopathique était de 25 ans, mais que dans certains cas, celle-ci pouvait aller jusqu'à 50 ans, suggérant que le TCSPi est la première manifestation comportementale d'un processus pathologique déjà en cours (Classen et al., 2010). Cette fenêtre temporelle avant l'apparition des symptômes menant à un diagnostic clinique d'une maladie synucléinopathique offre une opportunité d'implémenter des thérapies neuroprotectrices pour les patients ayant un TCSPi afin de ralentir la propagation pathologique et ainsi améliorer la qualité de vie des patients sur le long-terme (Postuma et al., 2015). Cette possibilité a largement motivé la recherche de biomarqueurs pouvant identifier les patients ayant un TCSPi qui présentent un risque de conversion accru (Wang et al., 2021).

### **1.3. Marqueurs identifiés dans le TCSPi en lien avec la phénoconversion vers une maladie synucléinopathique**

Un biomarqueur consiste en une mesure objective, précise et reproductible qui identifie une condition pathologique chez les individus qui font partie de la même population clinique (Strimbu & Travel, 2002). Appliqué à la recherche portant sur le lien entre le TCSPi et les synucléinopathies, un biomarqueur est donc une variable issue d'une évaluation objective pouvant prédire si un patient ayant un TCSPi est à risque de convertir à court-terme vers une maladie synucléinopathique, avant qu'un diagnostic clinique ne soit posé (Högl et al., 2018). Ces marqueurs sont issus de plusieurs modalités et examens : imagerie cérébrale, neuropsychologie, examens cliniques, prélèvements de tissus et électrophysiologie (Högl et al., 2018). Dans cette

section, nous allons discuter des marqueurs de conversion qui semblent être les plus robustes et discriminants quant au risque de phénoconversion chez des patients ayant un TCSPi.

### 1.3.1. Marqueurs d'examen clinique

Une méta-analyse multicentrique récente étudiant la valeur prédictive d'un large nombre de variables cliniques rapporte qu'un déficit moteur évalué par un examen standardisé (i.e. Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRS-III)), l'hyposmie (i.e. altération des capacités olfactives) et une altération de la perception chromatique peuvent significativement prédire la phénoconversion vers une synucléinopathie chez des patients ayant un TCSPi (Postuma et al., 2019).

D'abord, une dysfonction motrice précoce au stade du TCSPi consiste en un prédicteur robuste d'un trouble parkinsonien sous-jacent tel que mesuré par le UPDRS-III et le *alternate tap test* (Wang et al., 2022). Les auteurs de cette recherche rapportent également une performance motrice décroissante entre des contrôles sains, des patients ayant un TCSPi et des patients atteints de la MP, supportant la notion que ce marqueur reflète une détérioration précoce des réseaux neuronaux moteurs plusieurs années avant qu'une maladie synucléinopathique ne soit diagnostiquée (Wang et al., 2021). Ensuite, une étude a démontré que 82% des patients avec un TCSPi montrant la combinaison d'une perte partielle de l'odorat et d'une perception chromatique anormale convertissent vers une maladie synucléinopathique durant un suivi de 5 ans (Postuma et al., 2011), ce qui fait de ces mesures des marqueurs intéressants dans l'identification des patients à risque de phénoconversion. Cependant, les substrats neuronaux de l'altération de ces deux capacités sensorielles restent indéfinis (Postuma et al., 2011).

Les études ont également indiqué que des dysfonctions autonomiques tels que la constipation, les dysfonctions urinaires et érectiles ainsi que les atteintes au niveau de la santé cardiovasculaire sont d'autres marqueurs de phénoconversion chez les patients ayant un TCSPi qui sont issus de l'évaluation clinique (Ferini-Strambi et al., 2014; Miglis et al., 2021).

Il est important de noter que deux processus de propagation de la synucléinopathie ont été proposés (Just et al., 2022). En effet, même si des agglomérats pathologiques d'alpha-synucléine sont éventuellement retrouvés de façon diffuse dans tout le système nerveux, on suggère que la synucléinopathie peut se développer d'abord dans le système nerveux périphérique, notamment dans l'intestin (*body-first*) ou qu'elle peut se développer initialement dans le système nerveux central (*brain-first*; Just et al., 2022). Le TCSPi serait plutôt lié à l'hypothèse *body-first* de la synucléinopathie, puisque les patients avec un TCSPi démontrent davantage de symptômes autonomiques que les patients pour qui une maladie synucléinopathique est diagnostiquée d'abord (sans TCSP; Horsager et al., 2020). En d'autres mots, si les symptômes du TCSP apparaissent après un diagnostic de maladie synucléinopathique, il est probable que la synucléinopathie ait pris origine dans le cerveau avant de se propager de façon caudale vers le tronc cérébral (Horsager et al., 2020).

### 1.3.2. Marqueurs neuropsychologiques

L'évaluation neuropsychologique consiste en une batterie de tests évaluant l'intégrité de différents domaines cognitifs pour lesquelles il est possible d'identifier des corrélats neuronaux sous-tendant ces fonctions. Tel que mentionné dans la section précédente, deux trajectoires existent quant à la propagation synucléinopathique et lorsque celle-ci origine initialement dans les structures cérébrales profondes, les atteintes cognitives précèdent normalement les symptômes moteurs chez

les patients présentant une propagation synucléinopathique (Génier Marchand et al., 2017). Les études longitudinales en neuropsychologie ont permis d'identifier des domaines cognitifs qui semblent être atteints de façon précoce chez les patients ayant un TCSPi dans le continuum de la synucléinopathie (Fantini et al., 2011; Terzaghi et al., 2013; Youn et al., 2015; Génier Marchand et al., 2017). Une étude ayant investigué le profil cognitif de patients ayant un TCSPi rapportait des atteintes de la mémoire verbale différée et des habiletés de construction visuo-spatiale comparativement à des sujets sains (Fantini et al., 2011). Après un suivi longitudinal de deux ans, les auteurs ont montré une détérioration additionnelle de ces marqueurs cognitifs avec l'ajout d'atteintes au niveau de l'apprentissage visuo-spatial comparativement aux sujets sains (Fantini et al., 2011). Deux études additionnelles rapportent une détérioration progressive des habiletés de reproduction visuo-spatiale chez les patients ayant un TCSPi qui s'accompagne d'atteintes cognitives dans les domaines exécutifs, attentionnels et non-verbaux, suggérant ainsi un processus neurodégénératif sous-jacent (Terzaghi et al., 2013; Youn et al., 2015). En séparant les patients ayant un TCSPi selon la trajectoire phénotypique, une autre étude a rapporté que les patients avec un TCSPi qui ont d'abord développé une démence montraient à l'examen initial des altérations dans tous les domaines cognitifs comparativement à ceux qui ont développé d'abord un trouble parkinsonien (Génier Marchand et al., 2017). De plus, les patients ayant un TCSPi qui ont développé d'abord un trouble parkinsonien présentaient un profil cognitif similaire aux patients ayant un TCSPi qui n'avaient pas converti au suivi (Génier Marchand et al., 2017). Enfin, 93% des patients ayant développé en premier une démence avait un trouble cognitif léger (TCL) comparativement à 42% de ceux qui ont reçu un diagnostic de trouble parkinsonien en premier (Génier Marchand et al., 2017). D'ailleurs, la présence d'un TCL chez les patients ayant un TCSPi a été démontré comme étant un prédicteur significatif de phénoconversion (Wang et al., 2021;

Postuma et al., 2019). Mis en commun, ces résultats suggèrent que les atteintes cognitives ainsi que la présence d'un TCL chez les patients ayant un TCSPi reflète possiblement la trajectoire phénotypique dans laquelle des symptômes d'une démence apparaîtront avant un trouble parkinsonien.

### *1.3.3. Marqueurs issus de l'imagerie cérébrale*

Jusqu'à présent, les marqueurs rapportés résultaient d'investigations des symptômes observables chez les patients ayant un TCSPi, desquelles des inférences au niveau des altérations au niveau des mécanismes sous-jacents étaient proposées. L'imagerie par résonance magnétique est une technique d'investigation qui a permis de définir que certaines régions et réseaux fonctionnels montrent des altérations chez des patients ayant un TCSPi comparativement à des sujets témoins ainsi que dans le processus neurodégénératif lié à la synucléinopathie (Campabadal et al., 2021). Les études utilisant l'IRM structurelle rapportent des résultats hétérogènes quant aux changements de l'épaisseur corticale ainsi que du volume de la matière grise et de la matière blanche dans le TCSPi (Heller et al., 2016). Cependant, certains résultats semblent converger vers une réduction du volume de matière grise dans le putamen, le noyau caudé, le pallidum gauche externe et interne ainsi que dans le cervelet chez des patients ayant un TCSPi comparativement à des sujets témoins (Rahayel et al., 2018; Hanyu et al., 2012). Des réductions de volume de matière grise au niveau du tronc cérébral ont également été rapportés chez des patients ayant un TCSPi comparativement à des sujets témoins, ce qui est cohérent avec l'implication de cette structure dans la pathologie du TCSPi (Li et al., 2020). Par contre, il n'y a pas de consensus par rapport à des différences de matière grise dans le thalamus et l'hippocampe entre des patients ayant un TCSPi et des individus en santé, ce qui pourrait être expliqué par des atteintes hétérogènes au niveau des nombreuses sous-

structures de ces deux régions (Scherfler et al., 2010; Park et al., 2018; Campabadal et al., 2021). De façon intéressante, des réductions de volume dans l'hippocampe ont été rapportées chez des patients ayant une DCL (Delli Pizzi et al., 2016) et chez ceux ayant une MP (Ibarretxe-Bilbao et al., 2008) comparativement à des sujets en santé. Ceci suggère que les altérations de matière grise dans cette structure ne sont pas mesurables de façon robuste avant un stade relativement avancé de la progression synucléinopathique.

Au niveau de la matière blanche, les études rapportent des résultats hétérogènes (Heller et al., 2016), mais semblent indiquer que les patients ayant un TCSPi présentent des altérations de la microstructure de la matière blanche par rapport aux sujets sains (Barber et al., 2017). Plus précisément, une étude utilisant l'imagerie par tenseurs de diffusion a rapporté une réduction de l'anisotropie fractionnelle, qui est une mesure de l'organisation et de l'intégrité de la matière blanche, dans divers faisceaux de matière blanche chez les patients atteints d'un TCSPi comparativement à des contrôles (Barber et al., 2017). Ces faisceaux comprennent le fornix, le corps calleux, le faisceau cingulaire et les voies cortico-spinales (Barber et al., 2017). De façon intéressante, des altérations de la matière blanche ont également été observées dans la MP et celles-ci semblent concerner des régions similaires aux observations dans le TCSPi (Zhang et al., 2020). En effet, des études ont rapporté chez les patients TCSPi comparativement à des participants contrôles, une anisotropie fractionnelle plus basse et des mesures de la diffusivité plus élevée, telles que la diffusivité moyenne et la diffusivité radiale dans plusieurs régions, incluant corps calleux, la matière blanche aux régions frontales et temporales, les voies limbiques et les fibres de projection reliant les structures sous-corticales (Zhang et al., 2020; Melzer et al., 2013). À notre connaissance, aucune étude n'a évalué si l'intégrité de la matière grise et de la matière blanche

chez les patients TCSPi à un temps de base pouvaient identifier ceux qui convertiraient vers une maladie synucléinopathique.

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permet d'étudier l'intégrité de la connectivité fonctionnelle en mesurant les corrélations temporelles du taux d'oxygénation sanguin spontanées entre différentes régions (Campabadal et al., 2021). Compte-tenu des altérations au niveau de la connectivité des ganglions de la base observées dans la MP, plusieurs études ont initialement investigué ces régions dans le TCSPi et ont rapportés une diminution de la connectivité fonctionnelle nigrostriatale et nigrocorticale en comparaison à des sujets témoins (Ellmore et al., 2013, Rolinski et al., 2016). D'autres études rapportent également que les patients ayant un TCSPi présentent des altérations de la connectivité fonctionnelle dans les régions postérieures incluant une augmentation de la connectivité entre le cortex occipital et le thalamus gauche ainsi qu'avec le tronc cérébral (Byun et al., 2020; Li et al., 2020). Finalement, une méta-analyse récente investiguant les changements au niveau de la connectivité fonctionnelle chez des patients ayant une maladie synucléinopathique comparativement à des sujets témoins rapporte la présence simultanée d'hyper- et d'hypoconnectivité dans différents réseaux relativement à des contrôles sains, montrant que la neurodégénérescence dans le processus neurodégénératif de la synucléinopathie affecte des groupes neuronaux qui présentent une connectivité étendue à travers plusieurs régions cérébrales (Tang et al., 2022).

De façon générale, les résultats en imagerie par résonance magnétique montrent des pertes de matière grise étendues sur plusieurs régions, ainsi que des patrons de connectivité fonctionnelle hétérogènes d'une étude à l'autre. Ceci appuie la notion selon laquelle la synucléinopathie progresse selon plusieurs trajectoires et qu'une investigation de régions prédéterminées n'est pas adaptée à la réalité hétérogène de la pathologie. Globalement, le manque de spécificité des

marqueurs identifiés en imagerie par résonance magnétique ne permet pas d'établir des mesures utiles dans l'identification des patients à risque accru de phénoconversion vers une maladie synucléinopathique.

#### *1.3.4. Marqueurs d'électrophysiologie au repos*

Les examens en électrophysiologie présentent l'avantage d'une résolution temporelle très précise de l'activité neuronale par rapport aux autres techniques (e.g. IRMf), ce qui permet d'étudier plusieurs questions de recherche nécessitant la caractérisation de réseaux fonctionnels ayant une activité transitoire à haute fréquence. Plus précisément, l'électroencéphalographie (EEG) au repos est une technique dont le matériel et l'implémentation sont abordables, qui est non-invasive et facile à implémenter dans un examen clinique (Cassani et al., 2018).

##### *1.3.4.1. La puissance spectrale*

La première étude ayant investigué les différences à l'EEG au repos entre les patients ayant un TCSPi et des sujets sains rapportait une puissance spectrale absolue plus élevée en thêta dans les régions frontales, temporales et occipitales ainsi qu'une puissance spectrale absolue moins élevée en bêta dans les régions occipitales (Fantini et al., 2003). Ensuite, une étude du même groupe de recherche rapportait des résultats similaires avec l'ajout d'une puissance spectrale absolue dans la bande delta plus élevée pour toutes les régions cérébrales chez les patients ayant un TCSPi par rapport à des participants sains (Massicotte-Marquez et al., 2008). Un autre groupe de recherche rapportait plutôt une puissance spectrale absolue plus basse dans la bande alpha en central et en occipital ainsi que dans la bande bêta dans les régions centrales seulement chez les patients ayant un TCSPi comparativement aux participants contrôles (Sasai et al., 2013). Cependant, une étude

subséquente rapportait une puissance spectrale absolue en alpha plus élevée dans les régions frontales et centrales (Bang et al., 2017). Plus récemment, une étude rapportait une différence significative en puissance spectrale globale (i.e., en moyennant toutes les électrodes) dans la bande thêta comparativement à des sujets témoins lors de l'enregistrement initial (Roascio et al., 2021). Peu d'études ont investigué si la puissance spectrale de l'EEG au repos peuvent prédire la phénoconversion lors d'un suivi longitudinal chez les patients ayant un TCSPi. La première étude longitudinale investiguant cette question ne rapportait aucune différence significative, mais plutôt une tendance vers une puissance spectrale absolue plus élevée dans les bandes delta et thêta au niveau des régions centrales et occipitales lors de l'EEG au repos initial chez les patients ayant été diagnostiqués avec un TCL en comparaison avec ceux n'ayant pas reçu ce diagnostic après un suivi moyen de  $2.40 \pm 1.55$  (Iranzo et al., 2010). Une étude subséquente de Rodrigues Brazète et collègues (2016) rapportait une puissance spectrale relative plus élevée en thêta dans les régions frontales, pariétales, temporales et occipitales, mais moins élevée en bêta (i.e. 22-32 Hz) au niveau des régions frontales et centrales lors de l'EEG au repos initial chez les patients ayant un TCSPi ayant convertis vers une maladie synucléinopathique comparativement à ceux n'ayant pas converti après un suivi de 3.5 ans (Rodrigues-Brazète et al., 2016). Plus récemment, une étude longitudinale investiguant l'évolution du profil spectral de patients ayant un TCSPi sur 2 ans de suivi ne rapportait aucun changement significatif comparativement à l'enregistrement initial (Roascio et al., 2021).

Globalement, il semble y avoir, chez les patients ayant un TCSPi, un ralentissement spectral reflété par une puissance spectrale plus élevée au niveau des fréquences lentes (delta et thêta) particulièrement dans les régions temporales et occipitales comparativement aux sujets témoins. Ce ralentissement spectral pourrait aussi potentiellement identifier les patients TCSPi qui

convertiront vers une synucléinopathie de ceux qui ne convertiront pas lors d'un suivi clinique longitudinal. Cependant, le manque d'études longitudinales investiguant la puissance spectrale ne permet pas de définir la spécificité de cette mesure.

#### *1.3.4.2. Les composantes rythmique et arythmique du signal EEG*

Les études décrites dans la section précédente font l'emploi d'un algorithme «standard» de puissance spectrale basé sur la transformée de Fourier qui ignore la présence d'une composante arythmique présente sur l'ensemble des fréquences (Donoghue et al., 2020; He et al., 2014). Cette composante arythmique invariante d'échelle a été suggérée comme reflétant des mécanismes physiologiques différents de ceux liés aux rythmes spectraux, ce qui pourrait expliquer les multiples interprétations faites des résultats précédemment rapportés. Cette composante arythmique est particulièrement évidente lorsque les axes du spectre de puissance sont en échelles logarithmiques, où elle s'apparente à une loi de puissance de forme  $1/f$ . De plus, par-dessus la composante arythmique se trouvent des oscillations structurées temporellement dans des bandes spectrales définies qui constituent conjointement la composante rythmique du spectre de puissance (Donoghue et al., 2020). En d'autres mots, les résultats des études antérieures confondent les composantes rythmique et arythmique et l'interaction de ces deux composantes dans l'estimation de la puissance spectrale pourrait expliquer les divergences entre ces travaux (He et al., 2010).

Récemment, quelques études ont démontré que la pente de la composante arythmique reflétait des processus neuronaux à l'échelle de grandes populations neuronales (Voytek et al., 2015; Gao et al., 2017). D'abord, il a été démontré que la pente de la composante arythmique est aplatie chez des participants âgés sains comparativement à de jeunes adultes en santé lors d'un enregistrement à l'EEG au repos (Voytek et al., 2015). Ce résultat a été interprété comme une désorganisation

globale dans les processus neuronaux reflétant une augmentation du bruit dans le signal (Voytek et al., 2015). Cette conceptualisation de la composante arythmique fait référence à l'hypothèse de bruit neuronal qui a d'abord été proposée pour expliquer la présence d'une perte proportionnelle de puissance en lien avec l'augmentation des fréquences dans le spectre de puissance en électrophysiologie (Cremer & Zeef, 1987).

Au meilleur de nos connaissances, une seule étude longitudinale a investigué la composante arythmique chez des patients ayant un TCSPi et celle-ci ne rapporte aucun changement significatif au niveau de l'inclinaison de la pente après un suivi moyen de deux ans (Roascio et al., 2021). Cependant, une étude récente rapporte que des pentes plus abruptes de la composante arythmique constituent en un marqueur capable de discriminer des patients ayant une DCL ou une MP comparativement à des individus ayant un TCL ou des contrôles sains (Rosenblum et al., 2023). Ceci suggère que la pente de la composante arythmique reflète des changements mesurables dans les maladies synucléinopathiques qui diffère de ce qui est observé dans le vieillissement sain ou en présence d'atteintes cognitives isolées. Certaines études lient la composante arythmique à la balance entre les réseaux excitateurs et inhibiteurs (ratio E :I; Gao et al., 2017; Angelo Colombo et al., 2019). Selon cette hypothèse, la pente de la composante arythmique est plus abrupte quand le ratio E :I diminue, c'est-à-dire en présence d'une hyperactivité dans les réseaux inhibiteurs ou à l'inverse, d'une hypoactivité dans les réseaux excitateurs (Gao et al., 2017; Angelo Colombo et al., 2019). Ceci représente un cadre d'interprétation prometteur dans l'étude de marqueurs lié la synucléinopathie qui présente une neurodégénérescence de structures qui impacte les dynamiques de plusieurs réseaux (Tang et al., 2022).

La factorisation de la composante arythmique permet également d'isoler la composante rythmique du spectre qui se présente comme des valeurs de puissance dépassant le seuil de la composante

arythmique pour des bandes de fréquences circonscrites (Bodisz et al., 2021). L'isolation de la partie du spectre qui est oscillatoire et donc, structurée dans le temps, s'est avérée utile dans la caractérisation d'événements qui sont connus pour être de nature rythmique tels que les fuseaux de sommeil prenant origine dans le thalamus (Bodisz et al., 2021). De plus, cette procédure d'estimation a révélé qu'en contrôlant pour la composante arythmique, la puissance rythmique en thêta n'apparaît plus comme une caractéristique qui distingue les individus sains âgés des jeunes adultes, proposant ainsi que ce marqueur de vieillissement en EEG au repos est dû à des caractéristiques non-rythmiques de l'activité électrophysiologique (Caplan et al., 2015). Au meilleur de nos connaissances, aucune étude n'a investigué la composante rythmique dans le TCSPi, mais une étude récente a rapporté une puissance rythmique globale plus élevée dans la bande thêta chez des patients ayant une DCL comparativement à des patients ayant une MP, un TCL et des sujets témoins (Rosenblum et al., 2023).

Les composantes rythmiques et arythmiques sont des mesures de l'activité électrophysiologiques qui pourraient consolider les résultats des études passées investiguant la puissance spectrale dans le TCSPi en lien avec la phénoconversion vers une maladie synucléinopathique et qui pourrait apporter des informations additionnelles quant aux changements fonctionnels desquels découlent les profils spectraux mesurés.

#### *1.3.4.3. La connectivité fonctionnelle lors de l'EEG au repos*

L'analyse spectrale de l'EEG au repos est importante pour investiguer les dynamiques locales de grandes populations de neurones pyramidaux, mais n'informe pas sur l'intégration de l'information entre des populations neuronales distinctes et éloignées. En effet, plusieurs techniques d'analyse existent pour estimer la connectivité fonctionnelle à l'EEG, mais les

méthodes utilisant l'information du délai de phase (e.g. *weighted phase-lag index*; wPLI) sont fréquemment utilisées dans la littérature portant sur le TCSPi et les synucléinopathies (Mano et al., 2022; Stylianos et al., 2022). La première étude investiguant les différences de connectivité fonctionnelle à l'EEG rapportait une wPLI moins élevée dans la bande delta entre les régions frontales et centropariétales ainsi que dans la bande thêta dans les régions frontales chez des patients ayant un TCSPi comparativement à des sujets témoins (Sunwoo et al., 2017). Récemment, une étude indiquait que lors de l'enregistrement initial, les patients ayant un TCSPi démontraient une wPLI globale moins élevée (i.e. en moyennant toutes les électrodes ensemble) dans la bande alpha comparativement à des contrôles sains (Roascio et al., 2021). Cette même étude a également rapporté qu'après un suivi de deux ans, les patients avec un TCSPi montraient une augmentation significative de la wPLI globale en alpha par rapport à leur enregistrement initial. Les auteurs ont interprété cette augmentation de connectivité fonctionnelle comme une manifestation de mécanismes compensatoires aux atteintes cognitives engendrée par la progression de la synucléinopathie (Roascio et al., 2021).

#### **1.4. Problématique**

Bien que l'électroencéphalographie (EEG) au repos soit une technique abordable, non-invasive et simple à implémenter dans un examen clinique, seulement une étude a évalué si l'EEG initial pouvait distinguer les patients avec un TCSPi qui progresseront vers une maladie synucléinopathique lors d'un suivi longitudinal de ceux qui n'auront pas converti (Rodrigues Brazete et al., 2016). Cependant, cette étude n'a évalué que la puissance spectrale standard, ce qui limite les interprétations neurophysiologiques. La factorisation du spectre de puissance permettant d'évaluer les composantes arythmique et rythmiques a l'avantage de fournir davantage

d'informations quant aux mécanismes physiologiques sous-jacent à l'activité spectrale qui est mesurée. On note également un manque flagrant d'études ayant tenté d'évaluer si la connectivité fonctionnelle peut prédire la phénoconversion chez les patients ayant un TCSPi. Or, comme les atteintes précoces dans les synucléinopathies sont concentrées dans le tronc cérébral et les structures sous-corticales qui sont des centres régulateurs pour plusieurs réseaux neuronaux, il est attendu que plusieurs réseaux se retrouvent altérés tel que rapporté dans une récente méta-analyse en IRMf (Tang et al., 2022). Cependant, l'utilisation de l'IRMf dans la recherche de marqueurs de phénoconversion chez des patients ayant un TCSPi présente le désavantage d'une résolution temporelle faible qui permet uniquement de caractériser les réseaux qui sont actifs de façon constante au repos, mais pas de capturer l'activité de réseaux communiquant à haute fréquence et de façon transitoire (Rojas et al., 2018). L'investigation de l'intégrité de la connectivité fonctionnelle en utilisant l'EEG au repos est une technique de choix dans la caractérisation des altérations précoces des dynamiques entre différentes régions neuronales. Cette méthode ouvre une fenêtre sur les dynamiques temporelles fines et permet de mesurer la connectivité fonctionnelle dans différentes bandes de fréquences, pouvant ainsi discriminer les réseaux entre eux (Bowman et al., 2017).

## **1.5. Objectifs et hypothèses**

### *1.5.1. Objectifs*

Compte tenu des problématiques dans la littérature, quelques questions de recherche émergent. D'abord, la séparation de la puissance spectrale en ses composantes rythmiques et arythmique permet-elle d'identifier des marqueurs de phénoconversion qui sont au moins aussi robustes que ceux extraits de l'analyse spectrale «standard»? De plus, en factorisant la puissance spectrale, les

marqueurs issus de l'analyse des composantes rythmique et arythmique sont-ils cohérent avec ce qui est connu des altérations fonctionnelles dans les maladies synucléinopathiques? Ensuite, les analyses de connectivité fonctionnelle utilisant l'EEG au repos permettent-elles de détecter des changements dans le TCSPi plusieurs années avant qu'une maladie synucléinopathique ne soit diagnostiquée? Finalement, la combinaison des composantes rythmique et arythmique ainsi que de la connectivité fonctionnelle permet-elle de prédire avec plus de précision la phénoconversion chez des patients ayant un TCSPi que l'analyse *standard* de la puissance spectrale et ce, plusieurs années avant qu'un tel trouble ne soit diagnostiqué?

L'objectif principal de cette étude est d'identifier des marqueurs issus d'un examen EEG au repos initial chez des patients ayant un TCSPi pouvant discriminer ceux qui ont converti vers une maladie synucléinopathique de ceux qui n'ont pas converti lors d'un suivi longitudinal. Plus précisément, nous évaluerons si la puissance spectrale relative, les composantes rythmiques et arythmiques des spectres de puissance, ainsi que la connectivité fonctionnelle, diffèrent lors de l'enregistrement initial à l'EEG au repos entre les patients ayant un TCSPi qui ont converti vers une synucléinopathie comparativement à ceux n'ayant pas converti lors du suivi longitudinal. Finalement, nous évaluerons le pouvoir prédictif des marqueurs EEG les plus significatifs dans un modèle de régression logistique.

### 1.5.2. Hypothèses

Vu les objectifs de recherche mentionnés dans la section précédente et l'état actuel de la littérature, nous nous formulons les hypothèses suivantes :

- En se basant sur les études transversales ayant comparé des patients ayant un TCSPi et des participants sains (Rodrigues Brazète et al., 2016), nous prévoyons que les patients ayant

converti vers une maladie synucléinopathique au suivi démontreront, au moment de l'EEG de repos initial, une puissance spectrale relative «standard» plus élevée dans les bandes delta et thêta de façon prédominante dans les régions temporales et occipitales comparativement à ceux n'ayant pas converti.

- Compte tenu de la robustesse de l'augmentation de la puissance en thêta dans les analyses standards de puissance spectrale et des observations d'une puissance rythmique en thêta plus élevée chez des patients ayant une DCL, nous prédisons que les patients ayant converti au suivi auront une puissance spectrale rythmique supérieure dans la bande thêta dans les régions temporales et occipitales lors de l'EEG au repos initial (Rodrigues Brazète et al., 2016; Rosenblum et al., 2023).
- Considérant les observations dans la DCL et la MP (Rosenblum et al., 2023), il est attendu que la pente de la composante arythmique sera plus abrupte à l'EEG de repos initial chez les patients ayant converti vers une synucléinopathie au suivi que chez les patients n'ayant pas converti (Rosenblum et al., 2023).
- Concernant les analyses de connectivité fonctionnelle, nous nous attendons à détecter une wPLI globale plus faible dans la bande alpha telle que rapportée dans une étude récente chez des patients ayant un TCSPi (Roascio et al., 2021). Pour la connectivité fonctionnelle spécifique entre les paires d'électrodes, le manque d'études longitudinales n'offre pas de cadre théorique sur lequel s'appuyer, mais compte tenu des observations dans d'autres modalités incluant l'IRMf, nous nous attendons à retrouver des altérations de la connectivité fonctionnelle entre plusieurs régions et bandes de fréquences (Tang et al., 2022).

- Finalement, nous émettons l'hypothèse que l'intégration des mesures électrophysiologiques au repos les plus discriminantes entre les convertis et non-convertis dans un modèle de régression logistique pourra prédire avec précision le risque de phénoconversion.

**2. EEG rhythmic and arrhythmic spectral components and functional connectivity at resting state may predict the development of synucleinopathies in idiopathic REM sleep behavior disorder**

Hernandez, J.<sup>1,2</sup>, Lina, J.-M.<sup>1,6</sup>, Dubé, J.<sup>1,3</sup>, Lafrenière, A.<sup>1,3</sup>, Gagnon, J.-F.<sup>1,4</sup>, Montplaisir, J.-Y.<sup>1,7</sup>, Postuma, R. B.<sup>1,5</sup>, Carrier, J.<sup>1,3</sup>

(1) Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Research center, CIUSSS du Nord de l'Île-de-Montréal, Montreal, Canada.

(2) Department of Neuroscience, Université de Montréal, Montreal, Canada.

(3) Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Canada.

(4) Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, Canada.

(5) Department of Neurology and Neurosurgery, Montreal Neurological Institute, Montreal, Canada.

(6) École de technologie supérieure, Montreal Canada.

(7) Department of psychiatry, Université de Montréal, Montreal, Canada

Correspondence to : Julie Carrier, PhD.

Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, 5400 boul. Gouin Ouest, Montréal, Québec, Canada, H4J 1C5

[Julie.carrier.1@umontreal.ca](mailto:Julie.carrier.1@umontreal.ca)

Jimmy Hernandez, B.Sc.

[Jimmy.hernandez.@umontreal.ca](mailto:Jimmy.hernandez.@umontreal.ca)

## **Abstract**

Study Objectives: Idiopathic/isolated REM-sleep behavior disorder (iRBD) often precedes the onset of synucleinopathies. Here, we investigated whether resting-state EEG relative spectral power, rhythmic and arrhythmic spectral components and functional connectivity at baseline differ between iRBD patients who converted towards a synucleinopathy at follow-up and those who did not.

Methods: Eighty-one participants with iRBD ( $66.89 \pm 6.91$  years) underwent a baseline resting-state EEG recording as well as a neuropsychological assessment and a neurological examination. We estimated EEG power spectral density using standard analyses and derived spectral estimates of rhythmic and arrhythmic components. Global and pairwise EEG functional connectivity analyses were computed using the weighted phase-lag index (wPLI). Pixel-based permutation tests were used to compare groups.

Results: After a mean follow-up of  $5.01 \pm 2.76$  years, 34 patients were diagnosed with a synucleinopathy ( $67.81 \pm 7.34$  years) and 47 remained disease-free ( $65.53 \pm 7.09$  years). Among patients who converted, 22 were diagnosed with Parkinson's disease and 12 with dementia with Lewy bodies. As compared to patients who did not convert, patients who converted exhibited at baseline higher relative theta standard power, steeper slopes of the arrhythmic component and higher theta rhythmic power mostly in posterior regions. Furthermore, patients who converted showed higher beta global wPLI but lower alpha wPLI between left temporal and occipital regions at baseline.

Conclusion: Analyses of resting-state EEG rhythmic and arrhythmic components and functional connectivity suggest an imbalanced excitatory-to-inhibitory activity within large-scale networks, which is associated with later development of a synucleinopathy in iRBD patients.

**Keywords:** Idiopathic/isolated REM sleep behavior disorder, synucleinopathy, Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, resting-state EEG, spectral power, rhythms, arrhythmic component, functional connectivity.

### **Statement of Significance**

Recent studies have highlighted alterations in functional connectivity and both rhythmic arrhythmic components of resting-state EEG in patients with Parkinson's disease or dementia with Lewy bodies. This research reveals that these changes can be detected in individuals with iRBD years before they receive a clinical synucleinopathy diagnosis. Notably, iRBD patients who later developed synucleinopathy exhibited steeper slopes of the arrhythmic component, higher theta rhythmic power in posterior cortical regions, increased beta global functional connectivity, but reduced alpha functional connectivity between the left temporal and occipital regions during baseline assessments. These findings suggest disruptions in the inhibitory/excitatory balance and functional integration within large-scale cerebral networks in iRBD patients at high risk of short-term phenoconversion.

### **2.1. Introduction**

Idiopathic/isolated rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (iRBD) is a parasomnia characterized by a loss of skeletal muscle atonia during REM sleep and is recognized as an early

manifestation of synucleinopathies including Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB)<sup>1,2</sup>. Some studies reported phenoconversion towards an overt neurodegenerative syndrome in 73.5% of patients with iRBD after a 12-year follow-up and in as much as 91% of patients after 14 years<sup>2,3</sup>. This time window provides an opportunity to identify biomarkers capable to detect patients with iRBD who are at greater risk of phenoconversion with the goal of implementing neuroprotective trials.

The sensitivity of resting-state electroencephalogram (EEG) assessments to detect pathological changes in iRBD has been demonstrated in several studies. For instance, as compared to healthy controls, studies report that patients with iRBD exhibit higher theta power in frontal, temporal, and occipital regions as well as lower beta power in the occipital region<sup>4,5</sup>, although other studies also show lower alpha and beta power in central<sup>6</sup> and higher alpha power in frontal regions<sup>7</sup>. It was also shown that patients with iRBD exhibiting mild cognitive impairment (MCI) show higher theta relative spectral power in posterior regions as opposed to those who are cognitively normal<sup>8</sup>. Furthermore, only a few longitudinal studies using resting-state EEG investigated whether spectral power at baseline can predict cognitive decline or phenoconversion in patients with iRBD. A study found higher delta and theta spectral power in central and occipital regions as well as lower beta power in central regions at baseline in patients with iRBD who developed MCI at follow-up<sup>9</sup>. Another longitudinal study reported higher delta and theta relative power in posterior regions as well as reduced beta spectral power in frontal, central, temporal and occipital regions at baseline in patients with iRBD who converted towards a clinical synucleinopathy as compared to patients who did not convert at follow-up<sup>10</sup>. However, another study found no significant differences between resting-state EEG spectral power at baseline and after a two-year follow-up in patients with iRBD<sup>11</sup>.

The studies mentioned hereabove are based on standard spectral analyses exhibiting a  $1/f^\beta$  power law indicative of a *scale-free* arrhythmic component on top of which rhythmic narrowband oscillations take place<sup>12,13</sup>. Those two co-occurring processes both contribute to the estimation of the spectral power, which can lead to spurious findings in spectral analyses. Hence, narrowband spectral differences are often interpreted as reflecting oscillatory or rhythmic mechanisms, when in fact, they may be linked to changes in the spectral slope of the arrhythmic component<sup>14,15</sup>. For instance, using the standard procedure for spectral power analysis, a study reported higher theta spectral power in older participants as compared to younger ones, but this difference was abolished after controlling for the arrhythmic component<sup>14,16</sup>. Thus, recent guidelines argue for the importance to control for the arrhythmic component in spectral analysis, especially when investigating potential network dysfunctions<sup>12</sup>.

The isolated slope of the arrhythmic component has been found to reflect the balance between excitatory and inhibitory networks, which holds significant relevance in the study of neurodegenerative diseases<sup>17,18</sup>. Consequently, steeper slopes of the arrhythmic component were identified as sensitive markers of network dysfunction in individuals with DLB and PD, distinguishing them from participants with MCI and healthy subjects<sup>19</sup>. Furthermore, another study reported that patients with PD exhibited higher scaling exponents, which translates to steeper slopes of the arrhythmic component, as compared to healthy controls<sup>20</sup>. Although no significant changes were reported regarding the resting-state EEG arrhythmic component after a two-year follow-up in patients with iRBD<sup>11</sup>, no study has yet conducted analyses segregating EEG rhythmic and arrhythmic components in patients with iRBD in relation to phenoconversion.

The ongoing process of synucleinopathies has also been associated with altered integration among distant neural populations (i.e., functional connectivity)<sup>11,21</sup>. While rhythmic and arrhythmic

components indirectly reflect these processes<sup>22,23</sup>, functional connectivity analyses are also needed to directly assess the integrity of large-scale networks. Phase-based functional connectivity measures such as the weighted phase-lag index (wPLI) provide insights into network integrity by examining the consistency of phase-lags between two timeseries<sup>24</sup>. A longitudinal study reported reduced global alpha wPLI at baseline in patients with iRBD when compared to healthy controls<sup>11</sup>. Interestingly, after a two-year follow-up, these patients demonstrated a significant increase in global alpha wPLI compared to their baseline recording, interpreted by the authors as a compensatory mechanism to counteract the cognitive decline associated with synucleinopathy progression<sup>11</sup>.

The aim of this longitudinal study was to assess differences in resting-state EEG markers at baseline to identify patients with iRBD at higher risk of phenoconversion in the short term. These measures included relative standard spectral power, rhythmic and arrhythmic components of the power spectra as well as global and pairwise EEG functional connectivity. We hypothesized that at baseline, patients who did convert at follow-up would display higher theta relative standard spectral power. Upon the factorization of the power spectra, we anticipated that patients who did convert at follow-up would also exhibit steeper slopes of the arrhythmic component, along with higher delta and theta rhythmic power at baseline as reported in patients with DLB and PD. Moreover, we predicted that as compared to patients who did not convert at follow-up, patients who converted would demonstrate lower global and pairwise wPLI at baseline, indicative of an altered functional connectivity in large-scale networks at resting-state. Finally, we conducted exploratory analyses to assess potential differences at baseline between iRBD patients who converted towards PD and those who converted towards DLB.

## **2.2. Methods**

### 2.2.1. Participants

Participants who met the International Classification of Sleep Disorders (3<sup>rd</sup> edition) criteria for an iRBD diagnosis were recruited for a large longitudinal study at the Center for Advanced Research in Sleep Medicine (CIUSSS du Nord de l'Île-de-Montréal). Participants from this cohort were selected if they had a baseline resting-state EEG recording and at least one neurologic follow-up examination. Additional inclusion criteria included the absence of parkinsonism or dementia at baseline and at least nine of the 10 electrodes of interest (i.e., F3, F4, C3, C4, P3, P4, T3, T4, O1, and O2). The protocol was approved by the ethics committee, and informed consent was obtained from every participant.

### 2.2.2. Procedure

The detailed procedure was published in a previous work<sup>10</sup>. The night preceding the baseline resting-state EEG recording, participants underwent a night of video-polysomnography (vPSG) to confirm or rule out iRBD according to the criteria of the International Classification of Sleep Disorders (3<sup>rd</sup> edition), which includes loss of REM sleep muscle atonia or excessive phasic activity with further addition of motor activity during REM sleep or clinical history of abnormal motor activity during REM sleep. At baseline and follow-up, participants underwent a comprehensive neuropsychological assessment (JFG) and a neurological examination (RBP), which included the evaluation of depression, anxiety, sleepiness, and the assessment of motor dysfunction. Participants completed the Mini-Mental State Examination (MMSE) scores, the Beck Depression Inventory second edition (BDI-II), the Beck Anxiety Inventory (BAI), and the Epworth Sleepiness Scale (ESS). Motor functions were evaluated with the 3<sup>rd</sup> edition of the Movement Disorder Society's Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS-III). The criteria used for the diagnosis of MCI were published in a previous study<sup>8</sup>. Of note, some data derived

from questionnaires and clinical assessment were missing (Supplementary Table 1 for missing data). Following the vPSG recording, participants underwent a resting-state EEG recording 30 minutes after awakening to avoid sleep inertia. Recordings lasted for at least 10 minutes during which a trained technician instructed participants to alternate between eyes-opened and eyes-closed to avoid drowsiness. Annual follow-up examinations were conducted by a neurologist (RBP) to assess whether phenoconversion to parkinsonism or dementia had occurred, according to standard criteria<sup>25,26</sup>. Upon a diagnosis of synucleinopathy, participants were considered as *converters* for the purpose of this study. Conversely, if participants did not show signs of a neurodegenerative disease, they were considered as *non-converters*. Detailed information about the neuropsychological and neurological assessments are available in other published works which included several participants from the present study<sup>8,10</sup>.

### 2.2.3. Data acquisition and preprocessing

The apnea/hypopnea index (AHI) and micro-arousal index were extracted from the vPSG assessments to ensure no significant difference between groups regarding these confounding variables. The resting-state EEG assessment was recorded on a Grass polygraph amplifier system (0.3 – 100 Hz band-pass), and data were digitalized at a 256 Hz sampling rate on a commercially available software (Harmonie, Stellate systems). A trained technician selected 96 seconds of eyes-closed sections per participant that were free from cardiac, muscular, or blinking artifacts, and drowsiness signs. However, seven participants had less than 96 seconds of clean EEG segments (minimum recording duration included in the study: 38 seconds). Furthermore, electrodes showing excessive artifacts or noise throughout the full recording were excluded from the analysis and considered as missing channels (see Supplementary Table 2 for technical information about epochs

and electrodes). Raw recordings were then imported in MATLAB (MathWorks R2022) using custom scripts to segmentalize data in 4s epochs (Supplementary Table 2).

#### 2.2.4. Spectral power analyses

##### Relative spectral power

For each non-overlapping 4s epoch, Fast Fourier transform was computed using a taper window at a 0.25 Hz spectral resolution and the values were then averaged for each participant. Relative spectral power was derived from the absolute spectral power for each available electrode as a percentage of the whole analyzed power spectrum (i.e., 0.5 – 32 Hz). The spectral bands defined in this study were delta (0.5 – 4 Hz), theta (4 – 7 Hz), alpha (7 – 13 Hz), beta1 (13 – 22 Hz), and beta2 (22 – 32 Hz).

##### Arrhythmic component and rhythmic spectral power

Several novel methods have been developed to estimate rhythmic and arrhythmic components of the EEG power spectrum<sup>12,27</sup>. In the present study, we followed a multiplicative model of the spectral power<sup>28</sup> applied to each  $n_I$  artefact-free epochs,

$$p_i(f) = \frac{c_i}{f^{\beta_i}} e^{r_i(f)}, \quad i = 1, 2, \dots, n_I$$

When both axes are log-transformed, most of the spectrum exhibit a dominant wide-band linear pattern. For each epoch, this obvious spectral organization does not favorize any narrowband oscillatory mode, but rather reveals a «temporal scale-free» regime modeled with a power law of the form  $1/f^{\beta_i}$ . Up to a minus sign, the exponent  $\beta_i$  is the slope of the spectra, which is referred here as the arrhythmic component of the signal. This slope, and consequently the exponent, may change across epochs. Given this ‘dynamical’ scale-free property across epochs of an interval, we estimated the offset  $c_i^*$  and the scaling exponent  $\beta_i^*$  from the linear regression of the power

spectrum  $p_i$  in the log-transformed axes scale. Then, from the set of epochs in  $I$ , we estimated the ‘rhythmic component’ reflected by the «residual spectral power»  $R(f)$  as the following average of whitened spectrum:

$$e^{R^*(f)} = \frac{1}{n_I} \sum_{i \in I} \frac{f^{\beta_i^*}}{c_i^*} p_i(f)$$

This ‘residual spectral power’ was well-suited for frequencies above 4 Hz as low frequencies were impacted by the high-pass filter of the recording device and consequently, the dynamics in the delta band were not captured by the procedure mentioned hereabove. We thus computed the rhythmic spectral power in the delta band separately by estimating the arhythmic component in this spectral band to isolate the rhythmic component.

#### 2.2.5. Functional connectivity

The functional connectivity was assessed using the wPLI, which is an index of the phase-lag consistency between two electrodes, and that is robust to volume conduction effects and other sources of noise by weighting down phase-lags of 0 or  $\pi^{24}$ . First, the instantaneous phase of the bandpass-filtered analytical signal at each electrode was extracted using the Hilbert transform. Then, for each epoch, the wPLI was computed between every pair of electrodes ( $n = 45$ ), at each frequency  $f$  with the following definition:

$$wPLI = \frac{|E[I(f)]|}{E[|I(f)|]}$$

where  $I(f)$  represents the imaginary part of the cross-spectrum at frequency  $f$  between two electrodes. Next, the wPLI matrices were averaged over the total number of epochs. After this common procedure, the analyses were separated between the global and the pairwise wPLI. The global wPLI represents an index of the connectivity strength that is not specific, but instead gives

insight about the integrity of information transfer and integration across the whole surface of the scalp<sup>29</sup>. For this global index of connectivity, the wPLI between each pair of electrodes (n=45) was averaged per 2 Hz mini-bands ranging from 0.5 Hz to 32 Hz to obtain the global wPLI per participant for each mini-band. As for the pairwise wPLI, the predefined bands were the same used in the spectral power analyses, and the statistical analyses were conducted between every possible pair of electrodes.

#### 2.2.6. Statistical analyses

All statistical analyses were conducted using MATLAB (MathWorks R2022) custom scripts or Statistical Package for Social Sciences (SPSS; IBM, 2022). Demographic, neuropsychological, and clinical data were compared between groups using Student's t-tests or Pearson's Chi-square tests, depending on the nature of the variables and tests' assumptions, and statistical significance. Analyses focusing on EEG variables were performed using a non-parametric test with a pixel-based correction for multiple comparisons<sup>30</sup>. Briefly, participants were randomly shuffled into two temporary groups disregarding original group labels. Then, Student's t-tests were computed for each measured variables of the test after which the minimum and maximum t-values (i.e., max T) were extracted and stored in a matrix. This iterative process was repeated 1500 times to compute a null distribution of possible extreme t-values observed when ignoring group labels. Comparisons between real groups were calculated for each variable of interest, and the t-values of each test were compared to the distribution of permuted t-values to assess significance relative to the max T observed in the permutation distribution. An individual permutation test was computed for each of the five spectral bands for relative and residual spectral power as well as for the pairwise wPLI. The non-parametric test allows to compute a data-driven null-distribution free of prespecified parameters and to assess the significance of group differences based on this null-hypothesis<sup>31</sup>. This

approach enables to control for familywise error due to multiple comparisons between different electrodes. We chose to report statistical trends and discuss them qualitatively to provide a wider interpretation framework of our results and compare them with previously published works<sup>32</sup>. A two-tailed significance was used for all non-parametric analyses, which corresponds to the 2.5<sup>th</sup> and 97.5<sup>th</sup> percentile of each permuted distributions to define a significance threshold of  $p < .05$ . Statistical trends were defined as results exhibiting a p-value higher or equal to 0.05 and lower than 0.10.

We then conducted a binary logistic regression using the differences between groups exhibiting the higher t-values across all analyses as predictors. Briefly, a threshold value optimizing specificity and sensitivity was defined using a receiver operating characteristic (ROC) curve for each predictor and the data for each participant were transformed into binary values (0: below the threshold, 1: above the threshold). The binary logistic regression model was computed to assess how the combination of rhythmic and arrhythmic components as well as functional connectivity variables at baseline predicted phenoconversion in patients with iRBD.

## **2.3. Results**

### **2.3.1. Sociodemographic, clinical and PSG variables**

Eighteen participants were excluded from the study due to one or more of the following reasons: dementia or a neurological disorder at baseline ( $n = 9$ ), no follow-up evaluation ( $n = 4$ ), younger than 45 years old ( $n = 3$ ), RBD triggered by pharmacological treatment ( $n = 1$ ) and more than one missing electrode from the defined montage ( $n=1$ ). This led to a sample of eighty-one participants with iRBD ( $66.89 \pm 6.91$  [45-90] years old, 61M/20F). After a mean follow-up of  $5.01 \pm 2.76$  years, 34 participants (24M/10F) were diagnosed with an overt neurodegenerative syndrome

(follow-up:  $3.9 \pm 2.4$  years before diagnosis), whereas 47 (37M/10F) remained disease-free (follow-up:  $5.9 \pm 2.8$ ). Among those in the converter group, 22 were diagnosed with PD and 12 with DLB. At baseline, no significant differences were found between patients who converted and patients who did not convert for age, sex, education, cognitive status, MMSE scores, AHI, microarousal index, BDI-II, and BAI (Table 1). Furthermore, no significant differences were found between groups for anxiolytics and antidepressants intake. Although iRBD symptoms duration at baseline did not differ between groups, the mean follow-up duration between the baseline recordings and either the last clinical exam for patients who did not convert or the conversion date for patients who converted was significantly higher for patients who did not convert than patients who converted. Finally, we found that at baseline, patients who converted exhibited significantly higher scores on the MDS-UPDRS-III than patients who did not convert (Table 1).

### **2.3.2. Spectral power**

#### **2.3.2.1. Relative standard spectral power**

Significant group differences were found in theta and beta2 spectral bands when using relative standard power analyses (Figure 1). For the theta band, patients who converted exhibited higher relative standard power in T3 (converters:  $27.92 \pm 2.14$ ; non-converters:  $20.53 \pm 1.84$ ), T4 (converters:  $28.09 \pm 2.19$ ; non-converters:  $20.49 \pm 1.70$ ), O1 (converters:  $27.95 \pm 2.85$ ; non-converters:  $18.67 \pm 2.16$ ), and O2 (converters:  $28.43 \pm 2.88$ ; non-converters:  $19.09 \pm 2.23$ ). Furthermore, patients who converted exhibited significantly lower beta2 relative standard power in C4 (converters:  $3.41 \pm 0.33$ ; non-converters:  $4.73 \pm 0.44$ ). Moreover, statistical trends were found in alpha and beta2. Converters exhibited a trend towards lower alpha standard relative power in O1 (converters:  $37.81 \pm 3.53$ ; non-converters:  $46.95 \pm 2.88$ ;  $p = .085$ ) and O2 (converters:  $38.79$

$\pm 3.72$ ; non-converters:  $48.30 \pm 2.98$ ;  $p = .085$ ) when compared to patients who did not convert. As for beta2, patients who converted showed a tendency towards lower relative standard power in P3 (converters:  $2.58 \pm 0.26$ ; non-converters:  $3.71 \pm 0.43$ ;  $p = .07$ ) and O2 (converters:  $2.26 \pm 0.29$ ; non-converters:  $3.26 \pm 0.40$ ;  $p = .095$ ). No significant effects or trends were found for delta and beta1.

#### 2.3.2.2. Slope of the arrhythmic component

At baseline, there was a general pattern of higher scaling exponent values for patients who converted as compared to patients who did not convert (Figure 2). The pixel-based corrected permutation test revealed that patients who converted exhibited significantly steeper slopes in C4 (converters:  $0.72 \pm .046$ ; non-converters:  $0.56 \pm .04$ ;  $p < .05$ ), P3 (converters:  $0.80 \pm .05$ ; non-converters:  $0.63 \pm .04$ ;  $p < .05$ ), P4 (converters:  $0.79 \pm .05$ ; non-converters:  $0.63 \pm .04$ ;  $p < .05$ ), T3 (converters:  $0.54 \pm .04$ ; non-converters:  $0.38 \pm .04$ ;  $p < .05$ ), O1 (converters:  $0.80 \pm .05$ ; non-converters:  $0.61 \pm .04$ ;  $p < .05$ ), and O2 (converters:  $0.82 \pm .05$ ; non-converters:  $0.60 \pm .04$ ;  $p < .01$ ). Furthermore, similar trends were found in F3 (converters:  $0.64 \pm .05$ ; non-converters:  $0.50 \pm .04$ ;  $p = .06$ ), F4 (converters:  $0.64 \pm .04$ ; non-converters:  $0.52 \pm .04$ ;  $p = .07$ ), and T4 (converters:  $0.50 \pm .05$ ; non-converters:  $0.37 \pm .04$ ;  $p = .08$ ).

#### 2.3.2.3. Residual rhythmic spectral power

The factorization of the power spectra allowed to estimate the residual rhythmic spectral power by removing the contribution of the broadband arrhythmic component. Significant differences were found for rhythmic theta and beta1 power (Figure 3). Patients who converted exhibited significantly higher theta rhythmic power in T3 (converters:  $10.90 \pm 0.94$ ; non-converters:  $8.12 \pm$

0.63,  $p < .05$ ) and O1 (converters:  $9.47 \pm 1.25$ ; non-converters:  $6.03 \pm 0.73$ ,  $p < .05$ ). Although not reaching significance, patients who converted showed a trend towards lower alpha rhythmic power in F3 (converters:  $22.79 \pm 1.20$ ; non-converters:  $27.32 \pm 1.56$ ;  $p = .07$ ), O1 (converters:  $35.21 \pm 2.56$ ; non-converters:  $41.86 \pm 2.19$ ,  $p = .085$ ) and O2 (converters:  $35.76 \pm 2.60$ ; non-converters:  $42.82 \pm 2.23$ ,  $p = .06$ ). Patients who converted also exhibited significantly more beta1 rhythmic power in frontal regions (F3: converters:  $36.72 \pm 1.36$ ; non-converters:  $31.66 \pm 1.03$ ,  $p < .05$ ; F4: converters:  $36.43 \pm 1.41$ ; non-converters:  $31.43 \pm 0.98$ ,  $p < .01$ ). Additionally, patients who converted showed a trend towards higher beta1 rhythmic power in C3 (converters:  $37.80 \pm 1.38$ ; non-converters:  $34.07 \pm 1.20$ ;  $p = .09$ ) when compared to patients who did not convert. No other statistical differences or trends were found between the two groups.

### **2.3.3. Functional connectivity**

#### **2.3.3.1. Global weighted Phase-Lag Index**

When pooling all channels together to assess the global connectivity strength, patients who converted exhibited higher wPLI in the 26-28 Hz mini-band when compared to patients who did not convert (converters:  $0.08 \pm .004$ ; non-converters:  $0.07 \pm .002$ ;  $p < .05$ ; Figure 4). Furthermore, the investigation of statistical trends revealed that patients who converted had lower global wPLI in the 10-12 Hz (converters:  $0.13 \pm 0.01$ ; non-converters:  $0.19 \pm 0.02$ ;  $p = .075$ ) and 12-14 Hz (converters:  $0.09 \pm 0.004$ ; non-converters:  $0.10 \pm .006$ ;  $p = .06$ ) mini-bands when compared to patients who did not convert. No other statistical differences or trends were found.

#### **2.3.3.2. Pairwise weighted Phase-Lag Index**

To gain insight into the specific connections affected early on in synucleinopathies, we then computed the wPLI between every pair of electrodes for the five spectral bands of interest. Patients who converted showed significantly lower alpha wPLI between channels T3 and O1 (converters:  $0.14 \pm .016$ ; iRBD:  $0.24 \pm .026$ ,  $p < .05$ ) when compared to patients who did not convert (Figure 5). Interestingly, before correcting for multiple comparisons, patients who converted exhibited higher delta, beta1, and beta2 wPLI predominantly between channels located in anterior regions, whereas they appeared to show a widespread lower theta and alpha wPLI in the left hemisphere. No other significant differences or trends were found.

#### **2.3.4. Logistic regression**

To transform the data into binary values, a ROC curve was calculated for each marker to determine a threshold optimizing both sensitivity and specificity (See Supplementary Table 3 for threshold values and related statistics). The logistic regression model containing the largest differences between groups was significant at predicting phenoconversion ( $\chi^2(5) = 34.70$ ,  $p < .001$ , and global prediction accuracy (GPA) = 77.9%; Table 2). When investigating the prediction value of individual variables, we found that theta rhythmic power in occipital regions (odd's ratio (OR) = .227; 95% confidence interval (CI) = [.066-.783],  $p < .05$ ), the slope of the arrhythmic component in occipital (OR = .228; CI = [.065-.793],  $p < .05$ ), global wPLI in the 26-28 Hz band (OR = .263; CI = [.076-.909],  $p < .05$ ), and alpha-band pairwise wPLI between T3 and O1 (OR = .171; CI = [.043-.687],  $p < .05$ ) contributed significantly to the model. However, the beta1 rhythmic power in frontal regions did not contribute to predict phenoconversion (OR = .298; CI = [.067-1.32],  $p = .111$ ). As a reference, we conducted a logistic regression using the well-reported theta standard spectral power in occipital regions (OR = .182; CI = [.066-.504],  $p < .01$ ) and as expected, this

predictor significantly predicted phenoconversion ( $\chi^2(1) = 11.772, p < .01; GPA = 70.4\%$ ; Supplementary Table 4).

### **2.3.5. Complementary analyses according to the trajectory of phenoconversion**

Several studies showed the important rate of phenoconversion among patients with iRBD<sup>2,3,33</sup>, and although it was reported that the proportion of patients phenoconverting towards PD or towards DLB is similar, the question remains whether these two groups differ at baseline upon the analyses conducted in the present study. To verify this, we conducted exploratory analyses in which patients who converted to PD (converters-PD) were compared to patients who converted to DLB (converters-DLB). At baseline, patients who converted to DLB showed significantly higher theta rhythmic power in T3 as compared to patients who converted to PD (converters-DLB:  $13.83 \pm 1.31$ ; converters-PD:  $9.23 \pm 1.14$ ; Supplementary Figure 1). To further explore whether theta rhythmic power differences between patients who converted and patients who did not convert were driven solely by the patients who converted to DLB at follow-up, we compared patients who converted to PD and patients who did not convert towards a synucleinopathic disease and found no significant differences (Supplementary Figure 2) supporting the notion that patients who converted to DLB were driving the effect of rhythmic theta. Analyses of the relative standard power, slope of the arrhythmic component, global wPLI, and pairwise wPLI yielded no other significant differences between patients who converted to PD and patients who converted to DLB.

## **2.4. Discussion**

The aim of this study was to assess resting-state EEG components and functional connectivity to identify patients with iRBD at baseline with a higher risk of developing a synucleinopathy. The

findings indicate that patients with iRBD who converted exhibited higher theta relative standard power in T3, T4, O1 and O2 and lower beta2 relative standard power in C4, P3, and O2 at baseline as compared to patients with iRBD who did not convert. Additionally, as compared to patients who did not convert, patients who converted showed steeper slopes of the arrhythmic component, predominantly in posterior regions, and higher theta rhythmic power in left temporal and occipital regions, which was mainly driven by patients who converted to DLB. Patients who converted also showed higher beta1 rhythmic power in frontal regions at baseline as compared to patients who did not convert. Moreover, patients with iRBD who converted displayed higher global connectivity in the 26-28 Hz band and lower alpha wPLI between T3 and O1 when compared to patients who did not convert. The combination of rhythmic and arrhythmic components, along with functional connectivity variables, significantly identified participants with iRBD at higher risk of phenoconversion.

### **Converters exhibit higher posterior theta and enhanced frontal beta1 rhythmic power**

Our findings support previous work indicating that theta relative standard power in posterior regions is a distinctive feature between patients with iRBD and controls<sup>4,5,11</sup>, patients with iRBD who converted and those who did not convert<sup>10</sup>, as well as patients with PD combined dementia and patients with PD without dementia<sup>34,35</sup>. Moreover, patients with iRBD who converted also exhibited lower beta2 relative standard power in C4, P3, and O1 compared to patients who did not convert, consistent with previous reports<sup>4,7,9,10</sup>.

While various mechanisms have been proposed to explain the slowing of the resting-state EEG in patients with synucleinopathies<sup>5,36,37</sup>, previous studies overlooked the ubiquitous arrhythmic component in their spectral analyses, thus limiting neurophysiological explanations<sup>12</sup>. After factoring the power spectra, we found that patients who converted exhibited higher theta rhythmic

power in T3 and O1 at baseline as compared to patients who did not convert. We thus provide evidence of the rhythmic nature of the well-reported increase in resting-state EEG theta power in patients with iRBD who will convert towards a synucleinopathy at follow-up<sup>19,38</sup>. Importantly, our supplementary analyses indicate that higher rhythmic theta power at baseline only characterized the subgroup of patients who converted to DLB at follow-up. This result is consistent with a study showing that patients with DLB show higher theta rhythmic power when compared to patients with PD, MCI and healthy controls<sup>19</sup>. Interestingly, a study previously reported that the removal of the arrhythmic component abolished theta rhythmic power differences at resting-state between healthy older and younger individuals<sup>15</sup>, which further supports the notion that higher theta rhythmic power during resting-state is a specific marker of pathological aging.

In the absence of an overt pathology, resting-state EEG power spectrum is normally dominated by a peak in the alpha band<sup>39,40</sup>, which has been positively correlated to the activity of components involved in the regulation of the default mode network (DMN), including the brainstem as well as structures within temporal and occipital cortices<sup>41</sup>. Coherently, a recent metanalysis reported DMN hypoconnectivity in patients having a synucleinopathic disease as compared to healthy subjects<sup>42</sup>. Thus, our report of higher theta rhythmic power combined with a trend towards lower occipital alpha rhythmic power in converters suggest a shift of the normal resting-state alpha peak towards the theta band that possibly indicates alterations in key regions regulating the DMN, although this hypothesis should be directly verified.

The removal of the arrhythmic background further unveiled higher beta1 rhythmic power in frontal regions among iRBD patients who converted as compared to those who did not convert at follow-up. Previously published work reported that pathological changes are observed in the *substantia nigra* early on in the synucleinopathic progression, which suggests the neurodegeneration of

dopaminergic neurons<sup>43,44</sup>. These early impairments could lead to a loss of efficiency in dopaminergic neurons stimulating inhibitory cortical GABAergic interneurons via the dopaminergic mesocortical pathway<sup>45</sup>. Interestingly, a recent study using knockout mice lacking NMDA receptors on prefrontal cortex inhibitory neurons reported a wideband power increase in a range of higher frequencies including the gamma band, which is consistent with our report of increased beta1 frontal rhythmic power<sup>22</sup>.

### **Converters exhibit steeper slopes of the arrhythmic component**

We reported that patients who converted exhibited steeper slopes of the arrhythmic component at baseline, particularly in posterior regions. It has been suggested that the arrhythmic component reflects the excitation-to-inhibition (E:I) ratio, with steeper slopes indicating lower E:I ratios<sup>13,17,18</sup>. In line with this report, previous studies indicated that early Lewy body accumulation in iRBD and synucleinopathies disrupts glutamatergic neuron activity in the subcoeruleus, leading to overactivation of GABA-mediated networks in the ventromedial medulla, which may result in a lower E:I ratio in these brain regions<sup>1,13,47</sup>. As the synucleinopathy progresses rostrally, subcortical hubs are increasingly affected, which causes disorganization in multiple networks considering the multiple dopaminergic projections originating from subcortical structures<sup>44,47,48</sup>. As mentioned, studies have shown that the alteration of excitatory networks leads to hypoactivation of cortical interneurons, resulting in increased arrhythmicity caused by a loss of temporal structure within the affected neuronal groups<sup>22</sup>. Interestingly, a recent study reported steeper slopes of the arrhythmic component in patients with DLB and PD as compared to healthy subjects and patients with MCI during resting-state EEG, interpreted as a marker of network dysfunction caused by the ongoing synucleinopathy<sup>19</sup>. In contrast, this difference is opposite to what is observed in healthy aging as older individuals show a flattening of the arrhythmic spectral slope compared to healthy younger

participants<sup>46</sup>. Furthermore, a study reported that the slope of the arrhythmic component does not significantly differ between patients with Alzheimer's disease and control subjects, supporting the specificity of the slope of the arrhythmic component as a resting-state EEG marker in synucleinopathies<sup>49</sup>. Taken together, our results and the studies mentioned above suggest that the differences observed in converters at baseline reflect lower E:I ratio indicative of a more severe progression of the synucleinopathy.

### **Patients who converted exhibit both hypo- and hyperconnectivity**

While the investigation of the rhythmic and arrhythmic components provides insights into the localized activity of large-scale networks and the global balance between them, it does not directly assess the cortical integration of these networks<sup>13</sup>. In our study, we observed a trend towards lower alpha global wPLI and significantly higher global wPLI in the beta range (26-28 Hz), suggesting disruptions in the synchronization and integration of neural activity across distributed brain regions. A previous study reported lower alpha global wPLI in patients with iRBD as compared to controls, although no difference in beta global wPLI was observed<sup>11</sup>. The disruptions in synucleinopathies have been shown to impair multiple functional networks in fMRI<sup>42</sup> and resting-state EEG studies<sup>11</sup>, resulting in both hyper- and hypoconnectivity among these networks. We propose that global connectivity reflects the activity of different large-scale functional networks integrating information at different frequencies in a stable manner over time. At baseline, the more advanced progression of synucleinopathy may lead to impaired regulation of these networks by subcortical regions.

In the pairwise connectivity assessment, we found lower alpha band connectivity in the left temporo-occipital region in converters as compared to patients who did not convert at follow-up. Our finding supports a recent report of a progressively reduced alpha connectivity in patients with

PD after a five-year follow-up<sup>50</sup> and after a four-year follow-up<sup>51</sup>. Interestingly, altered alpha functional connectivity in patients with PD seems to be prominently found in posterior regions<sup>51,52</sup>. Although this marker seems to represent a functional connectivity marker of synucleinopathic progression, the topography varies from one study to another, which might be explained by the heterogeneous pathological trajectory in subcortical structures across patients<sup>48,53</sup>. Furthermore, converters exhibited lower wPLI predominantly in the left hemisphere, which aligns with previous findings from fMRI<sup>54,55</sup> and resting-state EEG<sup>21</sup> studies. Considering that 88% of the sample was right-handed (Supplementary Table 5), our results support the hypothesis of extended alterations in the dominant hemisphere<sup>54</sup>.

Interestingly, left temporal and occipital channels, which exhibited an altered functional connectivity, also showed higher theta rhythmic power, suggesting a relation between the rhythmic component and pairwise functional connectivity. Similarly, before correcting for multiple comparisons, we observed an altered beta1 connectivity within frontal regions, whereas beta1 rhythmic power was also enhanced in frontal regions, further supporting this potential relation. Consistently, a recent study using a neural mass model showed that oscillatory mechanisms originating from the thalamus are directly linked to cortical functional connectivity patterns<sup>56</sup>. We thus propose that the factorization of the power spectra highlights the activity of localized neuronal populations that are part of related functional networks. Of importance, alpha temporo-occipital wPLI was the most significant marker in the logistic regression model for predicting phenoconversion in participants with iRBD at baseline, indicating that left temporo-occipital connectivity impairment is an early sign of ongoing synucleinopathy in patients with iRBD.

## **Limitations**

The results reported in this study should be interpreted with caution based on the following limitations. First, the non-parametric statistical test used to compare converter and non-converter groups do not control for confounding variables. Group comparison on scores from the MDS-UPDRS-III assessment yields a significant difference, but considering the continuum of the synucleinopathic progression, this could be seen as a confirmation that the groups were at different stages of the disease. No other significant differences between the patients who converted and those who did not convert were found on confounding variables. Nonetheless, the presence of some missing data in the questionnaires assessing anxiety, depression, and sleepiness must be taken into consideration as participants might have differed regarding these variables. Second, the electrode montage used in our study was relatively small compared to other studies evaluating resting-state EEG in patients with iRBD or synucleinopathy<sup>11,19,29</sup>. This methodological decision was driven by the longitudinal nature of our research project and the goal of including as many iRBD patients as possible. Finally, iRBD is a prodromal stage of synucleinopathies which highlights a continuum between the parasomnia and a diagnosed synucleinopathy. This conceptualization of the disease challenges the binary categorization of participants as patients who converted versus patients who did not convert, as longitudinal studies have reported that most patients with iRBD will develop a synucleinopathy over time (Schenck et al., 2013; Postuma et al., 2019). Thus, the group of patients who converted should be seen as those where the synucleinopathy was more advanced at baseline. The significant difference we observed on the MDS-UPDRS-III at baseline supports the notion that iRBD patients who converted at follow-up already exhibited stronger impairment in motor function.

## **Conclusion**

In conclusion, our study reveals compelling insights into the early stages of synucleinopathic progression in individuals with iRBD who are at a higher risk of phenoconversion. By examining alterations in both rhythmic and arrhythmic components and functional connectivity derived from EEG resting-state activity, we unveil that early on, the pathology leads to dysfunctions in subcortical hubs causing a widespread imbalance between excitatory and inhibitory networks. The present work introduces a novel and non-invasive framework for studying synucleinopathies, with potential applications beyond this specific context. Notably, the separation of rhythmic and arrhythmic components offers a better understanding of neurophysiological mechanisms, shedding light on standard spectral analysis findings. Future studies integrating complementary neuroimaging techniques should establish the neurological correlates of these EEG components, further advancing our understanding of both synucleinopathies and broader neurodegenerative disorders.

## **2.5. Acknowledgement**

We thank the contribution of Sonia Frenette for her meticulous work in data selection and construction of the database. We also thank Amélie Pelletier for gathering data from neurological, neuropsychological and clinical evaluations. JH received a graduate scholarship from NSERC-CREATE (Complex Dynamics) to conduct this project. This project is further supported by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), the *Fonds de recherche du Québec – Santé* (FRQ-S), and the W. Garfield Weston Foundation. Jean-François Gagnon holds a Canada Research Chair in Cognitive Decline in Pathological Aging.

## **2.6. Disclosure Statement**

Beyond this submitted work, Dr. Postuma reports grants and personal fees from Fonds de la Recherche en Santé, grants from the Canadian Institutes of Health Research, the Michael J. Fox Foundation, the Webster Foundation, Roche, and the National Institutes of Health and personal fees from Takeda, Biogen, Abbvie, Curasen, Lilly, Novartis, Eisai, Paladin, Merck, Vaxxinity, Korro, Bristol Myers Squibb and the International Parkinson and Movement Disorders Society. Other authors of the present work do not report any other financial or non-financial conflict. Jean-François Gagnon reports grants from the FRQ-S, CIHR, W. Garfield Weston Foundation, and the National Institutes of Health/National Institute on Aging.

## 2.7. Reference

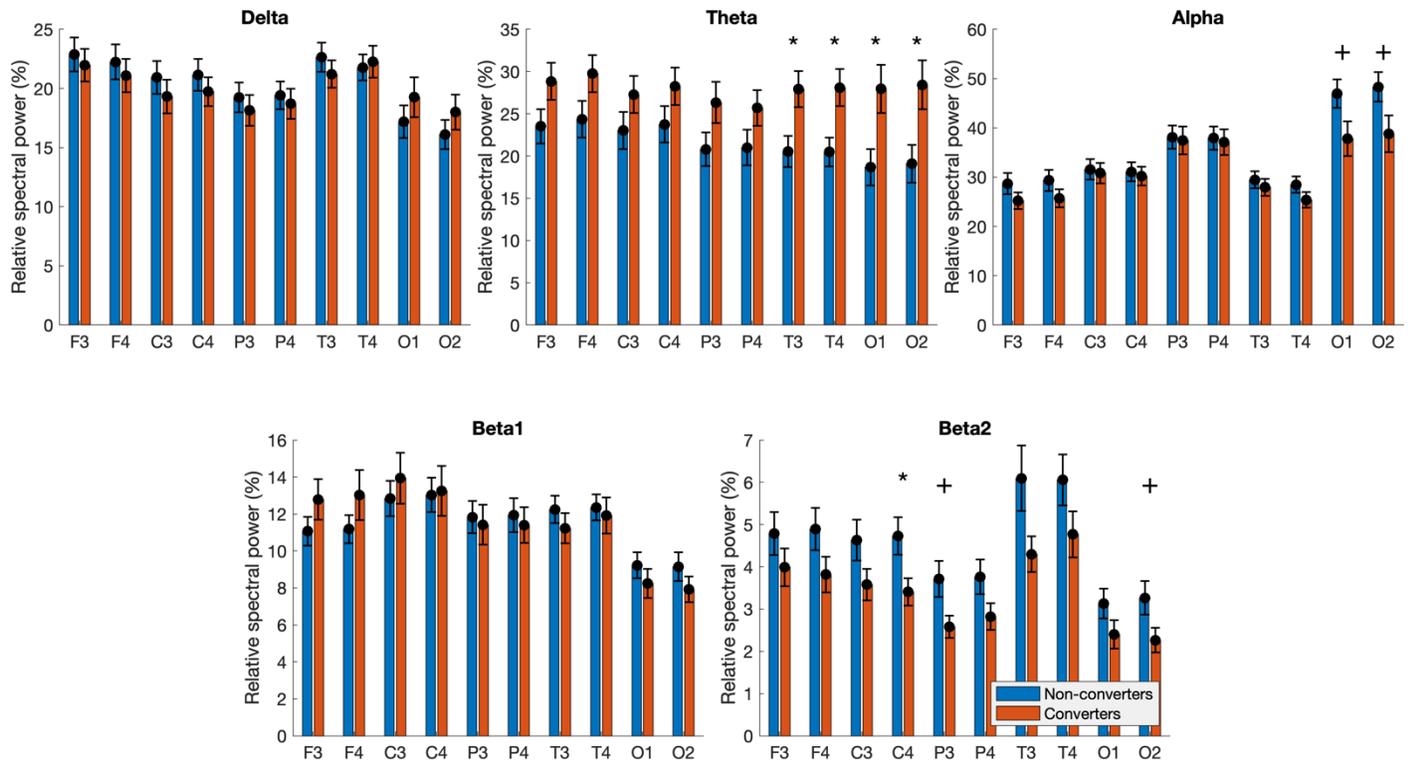
1. St Louis EK, Boeve BF. REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(11):1723-1736. doi:10.1016/j.mayocp.2017.09.007
2. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain.* 2019;142(3):744-759. doi:[10.1093/brain/awz030](https://doi.org/10.1093/brain/awz030)
3. Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One.* 2014;9(2):e89741. Published 2014 Feb 26. doi:10.1371/journal.pone.0089741
4. Livia Fantini M, Gagnon JF, Petit D, et al. Slowing of electroencephalogram in rapid eye movement sleep behavior disorder: Electroencephalogram in RBD. *Ann Neurol.* 2003;53(6):774-780. doi:[10.1002/ana.10547](https://doi.org/10.1002/ana.10547)
5. Massicotte-Marquez J, Decary A, Gagnon JF, et al. Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2008;70(15):1250-1257. doi:[10.1212/01.wnl.0000286943.79593.a6](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000286943.79593.a6)
6. Sasai T, Matsuura M, Inoue Y. Electroencephalographic Findings Related With Mild Cognitive Impairment in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Sleep.* 2013;36(12):1893-1899. doi:[10.5665/sleep.3224](https://doi.org/10.5665/sleep.3224)
7. Bang YR, Jeon HJ, Youn S, Yoon IY. Alterations of awake EEG in idiopathic REM sleep behavior disorder without cognitive impairment. *Neurosci Lett.* 2017;637:64-69. doi:10.1016/j.neulet.2016.11.052
8. Rodrigues Brazète J, Montplaisir J, Petit D, et al. Electroencephalogram slowing in rapid eye movement sleep behavior disorder is associated with mild cognitive impairment. *Sleep Medicine.* 2013;14(11):1059-1063. doi:[10.1016/j.sleep.2013.06.013](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.06.013)
9. Iranzo A, Isetta V, Molinuevo JL, et al. Electroencephalographic slowing heralds mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Medicine.* 2010;11(6):534-539. doi:[10.1016/j.sleep.2010.03.006](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.03.006)
10. Rodrigues Brazète J, Gagnon JF, Postuma RB, Bertrand JA, Petit D, Montplaisir J. Electroencephalogram slowing predicts neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurobiology of Aging.* 2016;37:74-81. doi:[10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.007](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.007)
11. Roascio M, Canessa A, Trò R, et al. Phase and amplitude electroencephalography correlations change with disease progression in people with idiopathic rapid eye-movement sleep behavior disorder. *Sleep.* 2022;45(1):zsab232. doi:[10.1093/sleep/zsab232](https://doi.org/10.1093/sleep/zsab232)
12. Donoghue T, Haller M, Peterson EJ, et al. Parameterizing neural power spectra into periodic and aperiodic components. *Nat Neurosci.* 2020;23(12):1655-1665. doi:[10.1038/s41593-020-00744-x](https://doi.org/10.1038/s41593-020-00744-x)
13. He BJ. Scale-free brain activity: past, present, and future. *Trends in Cognitive Sciences.* 2014;18(9):480-487. doi:[10.1016/j.tics.2014.04.003](https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.04.003)
14. Caplan JB, Bottomley M, Kang P, Dixon RA. Distinguishing rhythmic from non-rhythmic brain activity during rest in healthy neurocognitive aging. *Neuroimage.* 2015;112:341-352. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.03.001

15. Cesnaite E, Steinfath P, Jamshidi Idaji M, et al. Alterations in rhythmic and non-rhythmic resting-state EEG activity and their link to cognition in older age. *Neuroimage*. 2023;268:119810. doi:10.1016/j.neuroimage.2022.119810
16. Cummins TD, Finnigan S. Theta power is reduced in healthy cognitive aging. *Int J Psychophysiol*. 2007;66(1):10-17. doi:10.1016/j.ijpsycho.2007.05.008
17. Gao R, Peterson EJ, Voytek B. Inferring synaptic excitation/inhibition balance from field potentials. *NeuroImage*. 2017;158:70-78. doi:[10.1016/j.neuroimage.2017.06.078](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.078)
18. Colombo MA, Napolitani M, Boly M, et al. The spectral exponent of the resting EEG indexes the presence of consciousness during unresponsiveness induced by propofol, xenon, and ketamine. *Neuroimage*. 2019;189:631-644. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.01.024
19. Rosenblum Y, Shiner T, Bregman N, Giladi N, Maidan I, Fahoum F, Mirelman A. Decreased aperiodic neural activity in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Neurol*. 2023 May 3. doi: 10.1007/s00415-023-11728-9. Epub ahead of print. PMID: 37138179.
20. Helson P, Lundqvist D, Svenningsson P, Vinding MC, Kumar A. Cortex-wide topography of 1/f-exponent in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2023;9(1):109. Published 2023 Jul 13. doi:10.1038/s41531-023-00553-6
21. Mano T, Kinugawa K, Ozaki M, Kataoka H, Sugie K. Neural synchronization analysis of electroencephalography coherence in patients with Parkinson's disease-related mild cognitive impairment. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*. 2022;6:100140. doi:[10.1016/j.prdoa.2022.100140](https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2022.100140)
22. Guyon N, Zacharias LR, Fermino de Oliveira E, et al. Network Asynchrony Underlying Increased Broadband Gamma Power. *J Neurosci*. 2021;41(13):2944-2963. doi:10.1523/JNEUROSCI.2250-20.2021
23. Stylianou O, Kaposzta Z, Czoch A, et al. Scale-Free Functional Brain Networks Exhibit Increased Connectivity, Are More Integrated and Less Segregated in Patients with Parkinson's Disease following Dopaminergic Treatment. *Fractal Fract*. 2022;6(12):737. doi:[10.3390/fractalfract6120737](https://doi.org/10.3390/fractalfract6120737)
24. Vinck M, Oostenveld R, van Wingerden M, Battaglia F, Pennartz CMA. An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias. *NeuroImage*. 2011;55(4):1548-1565. doi:[10.1016/j.neuroimage.2011.01.055](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.055)
25. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100. doi:10.1212/WNL.0000000000004058
26. Postuma RB, Gagnon JF, Bertrand JA, Génier Marchand D, Montplaisir JY. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: Preparing for neuroprotective trials. *Neurology*. 2015;84(11):1104-1113. doi:[10.1212/WNL.0000000000001364](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001364)
27. Schneider B, Szalárdy O, Ujma PP, et al. Scale-free and oscillatory spectral measures of sleep stages in humans. *Front Neuroinform*. 2022;16:989262. Published 2022 Oct 3. doi:10.3389/fninf.2022.989262
28. Bódizs R, Szalárdy O, Horváth C, et al. A set of composite, non-redundant EEG measures of NREM sleep based on the power law scaling of the Fourier spectrum. *Sci Rep*. 2021;11(1):2041. Published 2021 Jan 21. doi:10.1038/s41598-021-81230-7

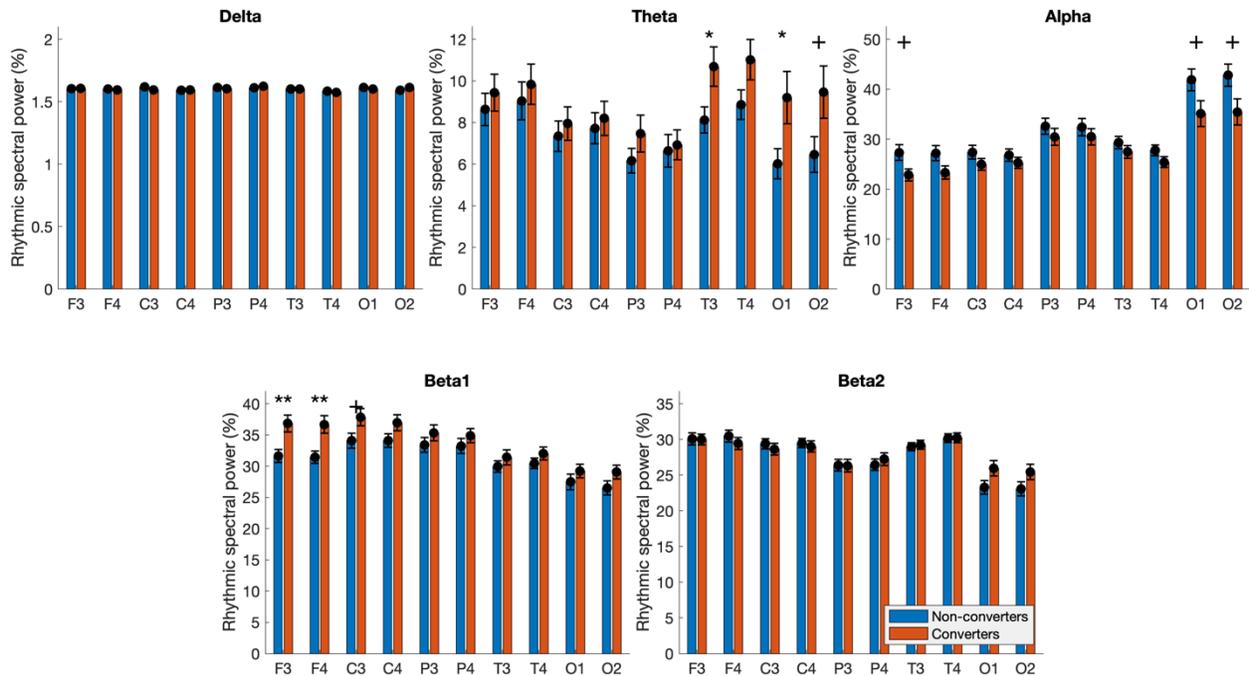
29. Sunwoo JS, Lee S, Kim JH, et al. Altered Functional Connectivity in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Resting-State EEG Study. *Sleep*. 2017;40(6). doi:[10.1093/sleep/zsx058](https://doi.org/10.1093/sleep/zsx058)
30. Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: A primer with examples. *Hum Brain Mapp*. 2002;15(1):1-25. doi:[10.1002/hbm.1058](https://doi.org/10.1002/hbm.1058)
31. Maris E, Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of Neuroscience Methods*. 2007;164(1):177-190. doi:[10.1016/j.jneumeth.2007.03.024](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.024)
32. Sassenhagen J, Draschkow D. Cluster-based permutation tests of MEG/EEG data do not establish significance of effect latency or location. *Psychophysiology*. 2019;56(6):e13335. doi:[10.1111/psyp.13335](https://doi.org/10.1111/psyp.13335)
33. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Medicine*. 2013;14(8):744-748. doi:[10.1016/j.sleep.2012.10.009](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.009)
34. Bosboom JL, Stoffers D, Stam CJ, et al. Resting state oscillatory brain dynamics in Parkinson's disease: an MEG study. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(11):2521-2531. doi:[10.1016/j.clinph.2006.06.720](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.06.720)
35. Latreille V, Carrier J, Gaudet-Fex B, et al. Electroencephalographic prodromal markers of dementia across conscious states in Parkinson's disease. *Brain*. 2016;139(4):1189-1199. doi:[10.1093/brain/aww018](https://doi.org/10.1093/brain/aww018)
36. Bonanni L, Thomas A, Tiraboschi P, Perfetti B, Varanese S, Onofrij M. EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain*. 2008;131(Pt 3):690-705. doi:[10.1093/brain/awm322](https://doi.org/10.1093/brain/awm322)
37. Benz N, Hatz F, Bousleiman H, et al. Slowing of EEG background activity in Parkinson's and Alzheimer's disease with early cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:314. Published 2014 Nov 18. doi:[10.3389/fnagi.2014.00314](https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00314)
38. Schnitzler A, Gross J. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(4):285-296. doi:[10.1038/nrn1650](https://doi.org/10.1038/nrn1650)
39. Özbek Y, Fide E, Yener GG. Resting-state EEG alpha/theta power ratio discriminates early-onset Alzheimer's disease from healthy controls. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(9):2019-2031. doi:[10.1016/j.clinph.2021.05.012](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.05.012)
40. Scheeringa R, Petersson KM, Kleinschmidt A, Jensen O, Bastiaansen MC. EEG  $\alpha$  power modulation of fMRI resting-state connectivity. *Brain Connect*. 2012;2(5):254-264. doi:[10.1089/brain.2012.0088](https://doi.org/10.1089/brain.2012.0088)
41. Bowman AD, Griffis JC, Visscher KM, et al. Relationship Between Alpha Rhythm and the Default Mode Network: An EEG-fMRI Study. *J Clin Neurophysiol*. 2017;34(6):527-533. doi:[10.1097/WNP.0000000000000411](https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000411)
42. Tang S, Wang Y, Liu Y, et al. Large-scale network dysfunction in  $\alpha$ -Synucleinopathy: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *eBioMedicine*. 2022;77:103915. doi:[10.1016/j.ebiom.2022.103915](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103915)
43. Peever J, Luppi PH, Montplaisir J. Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends in Neurosciences*. 2014;37(5):279-288. doi:[10.1016/j.tins.2014.02.009](https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.02.009)

44. Miyamoto M, Miyamoto T, Iwanami M, et al. Preclinical substantia nigra dysfunction in rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Sleep Med.* 2012;13(1):102-106. doi:10.1016/j.sleep.2011.03.024
45. Reneaux M, Gupta R. Prefronto-cortical dopamine D1 receptor sensitivity can critically influence working memory maintenance during delayed response tasks. Malmierca MS, ed. *PLoS ONE.* 2018;13(5):e0198136. doi:[10.1371/journal.pone.0198136](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198136)
46. Voytek B, Kramer MA, Case J, et al. Age-Related Changes in 1/f Neural Electrophysiological Noise. *J Neurosci.* 2015;35(38):13257-13265. doi:[10.1523/JNEUROSCI.2332-14.2015](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2332-14.2015)
47. Roguski A, Rayment D, Whone AL, Jones MW, Rolinski M. A Neurologist's Guide to REM Sleep Behavior Disorder. *Front Neurol.* 2020;11:610. doi:[10.3389/fneur.2020.00610](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00610)
48. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197-211. doi:10.1016/s0197-4580(02)00065-9
49. Aggarwal S, Ray S. Slope of the power spectral density flattens at low frequencies (<150 Hz) with healthy aging but also steepens at higher frequency (>200 Hz) in human electroencephalogram. *Cereb Cortex Commun.* 2023;4(2):tgad011. Published 2023 Jun 6. doi:10.1093/texcom/tgad011
50. Yassine S, Gschwandtner U, Auffret M, et al. Functional Brain Dysconnectivity in Parkinson's Disease: A 5-Year Longitudinal Study. *Mov Disord.* 2022;37(7):1444-1453. doi:10.1002/mds.29026
51. Olde Dubbelink KT, Stoffers D, Deijen JB, et al. Resting-state functional connectivity as a marker of disease progression in Parkinson's disease: A longitudinal MEG study. *Neuroimage Clin.* 2013;2:612-619. Published 2013 Apr 11. doi:10.1016/j.nicl.2013.04.003
52. Peláez Suárez AA, Berrillo Batista S, Pedroso Ibáñez I, Casabona Fernández E, Fuentes Campos M, Chacón LM. EEG-Derived Functional Connectivity Patterns Associated with Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Behav Sci (Basel).* 2021;11(3):40. Published 2021 Mar 23. doi:10.3390/bs11030040
53. Walker L, Stefanis L, Attems J. Clinical and neuropathological differences between Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies – current issues and future directions. *J Neurochem.* 2019;150(5):467-474. doi:[10.1111/jnc.14698](https://doi.org/10.1111/jnc.14698)
54. Campabadal A, Abos A, Segura B, et al. Disruption of posterior brain functional connectivity and its relation to cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neuroimage Clin.* 2020;25:102138. doi:10.1016/j.nicl.2019.102138
55. Byun JI, Kim HW, Kang H, et al. Altered resting-state thalamo-occipital functional connectivity is associated with cognition in isolated rapid eye movement sleep behavior disorder [published correction appears in *Sleep Med.* 2020 May 23;:]. *Sleep Med.* 2020;69:198-203. doi:10.1016/j.sleep.2020.01.010
56. Griffiths JD, McIntosh AR, Lefebvre J. A Connectome-Based, Corticothalamic Model of State- and Stimulation-Dependent Modulation of Rhythmic Neural Activity and Connectivity. *Front Comput Neurosci.* 2020;14:575143. Published 2020 Dec 21. doi:10.3389/fncom.2020.575143

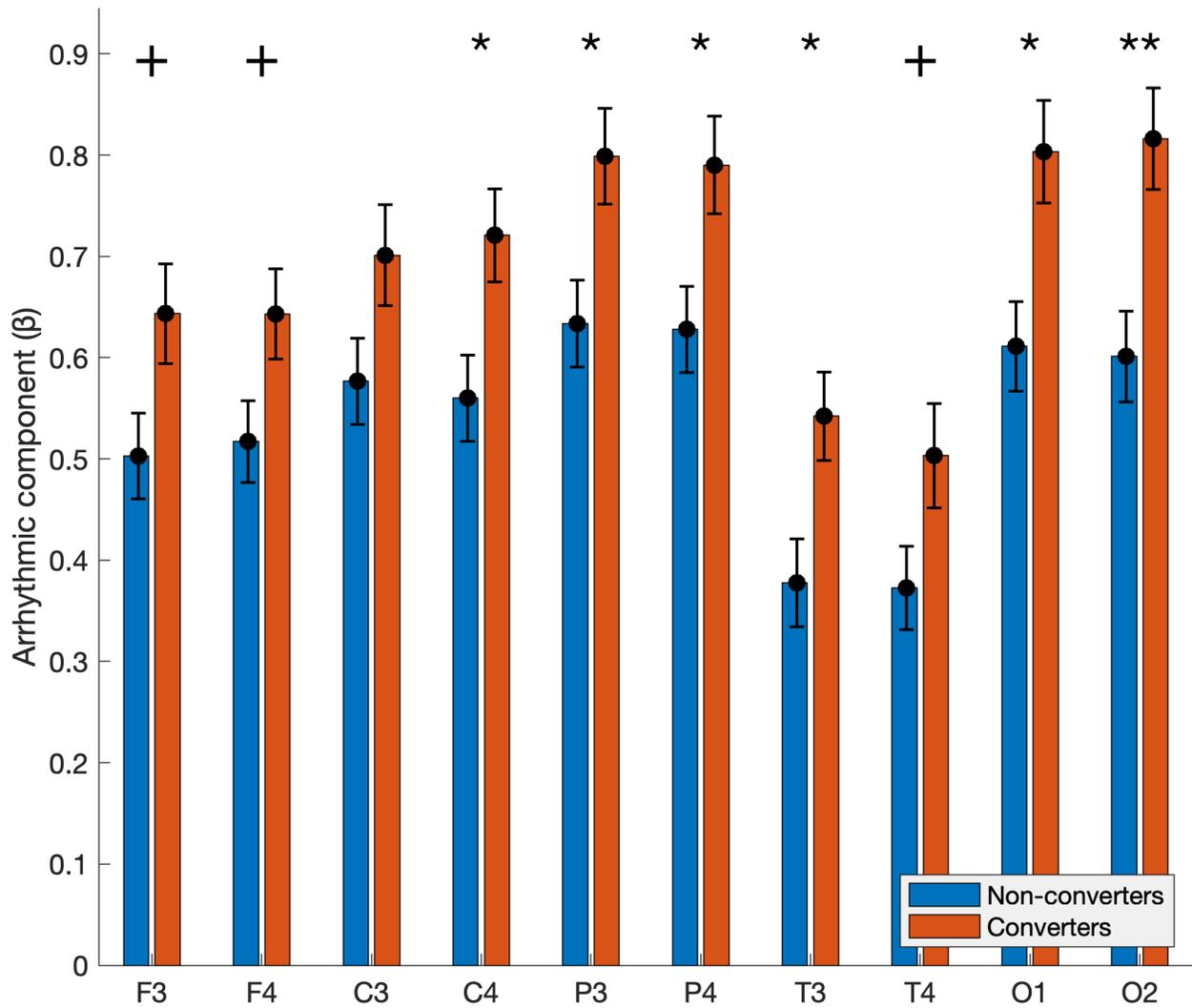
## 2.8. Figures



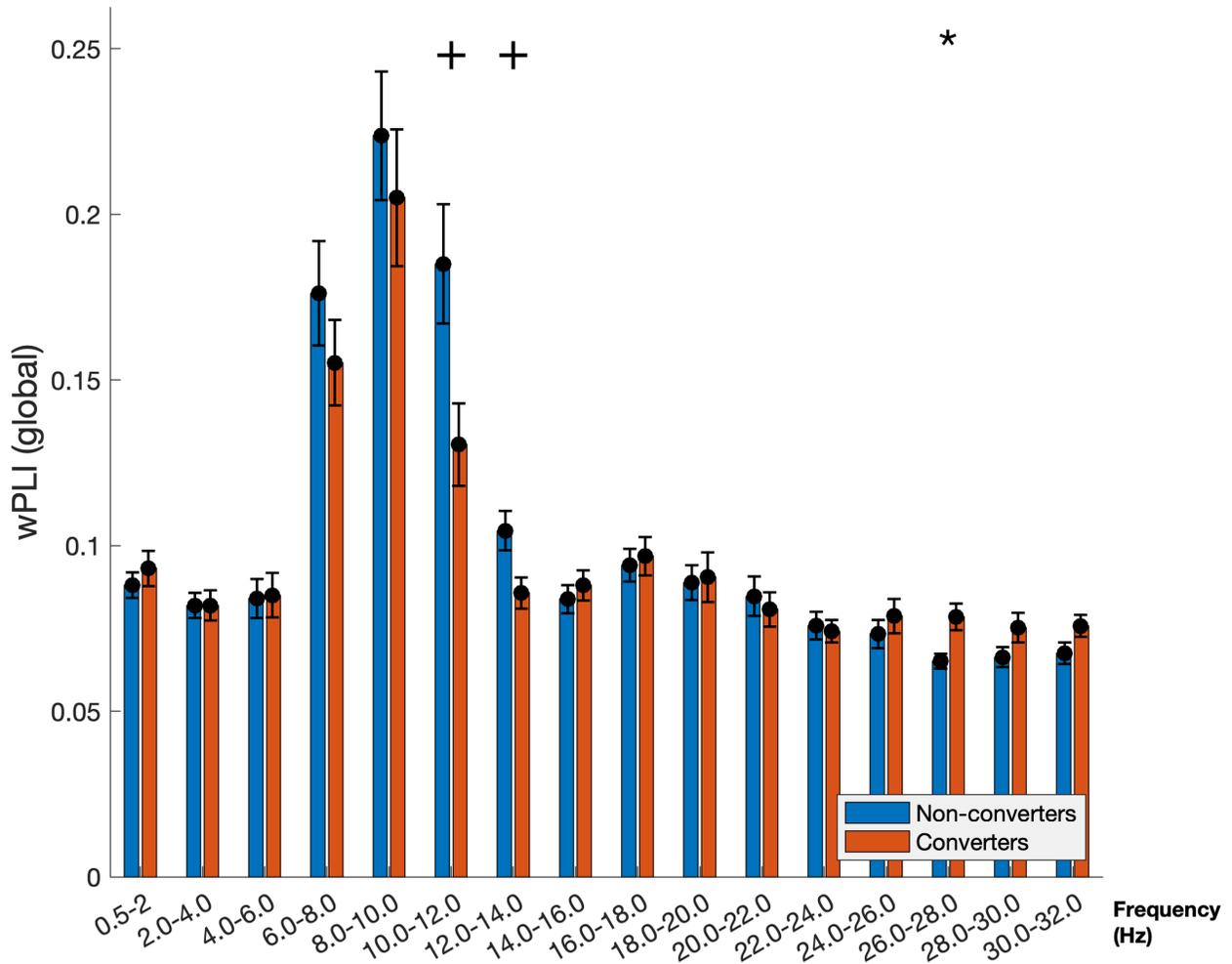
**Figure 1** Relative spectral power in iRBD patients who converted (red bars; converters) and who did not convert (blue bars; non-converters) for each frequency band and electrode. Statistically significant differences are identified by \* ( $p < .05$ ) or \*\* ( $p < .01$ ). Statistical trends are labeled by + ( $0.05 < p < 0.1$ ). Error bars represent standard error.



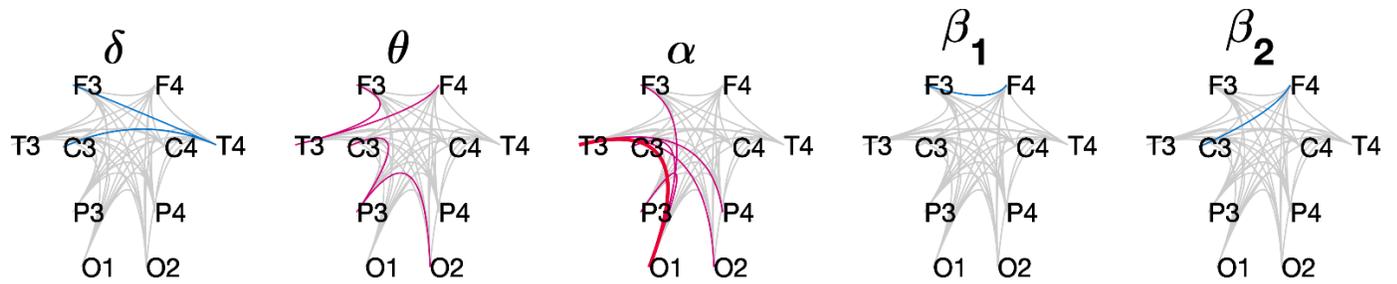
**Figure 2** Slope of the arrhythmic component in patient with iRBD who converted (red bars; converted) and who did not convert (blue bars; non-converters) for each electrode. The y-axis shows the slope of the arrhythmic component, as represented by the scaling exponent  $\beta_i$ . Statistically significant differences are identified by \* ( $p < .05$ ) or \*\* ( $p < .01$ ). Statistical trends are labeled by + ( $0.05 < p < 0.1$ ). Error bars represent standard error.



**Figure 3** Residual spectral power in iRBD patients who converted (red bars; converters) and who did not convert (blue bars; non-converters) for each frequency band and each electrode. For each spectral band, the residual spectral power (i.e., the rhythmic component) is represented as a percentage of the total residual power after the parametrization of the arrhythmic component for every electrode of the EEG montage. Statistically significant differences are identified by \* ( $p < .05$ ) or \*\* ( $p < .01$ ). Statistical trends are labeled by + ( $0.05 < p < 0.1$ ).



**Figure 4** Global weighted Phase-Lag Index in iRBD patients who converted (red bars; converted) and who did not convert (blue bars; non-converters) for frequency bin. The global wPLI (i.e., mean wPLI value between every electrode of the EEG montage) is shown for two Hz mini-bands. Statistically significant differences are identified by \* ( $p < .05$ ) or \*\* ( $p < .01$ ). Statistical trends are labeled by + ( $0.05 < p < 0.1$ ).



**Figure 5** Pairwise weighted phase-lag index across the frequency bands and between all pairs of electrodes. Thin colored lines identify significant differences before correcting for multiple comparisons ( $p < .05$ , uncorrected), where blue lines represent higher wPLI and pink lines show lower wPLI in converters as compared to non-converters. Thick lines highlight a significant difference between converters and non-converters after applying the pixel-based corrected permutation test with the colors following the same directionality as thin lines ( $p < .05$ , corrected).

### **3. Discussion**

#### **3.1. Résumé des résultats**

L'objectif principal de cette étude était d'identifier des marqueurs extraits d'un enregistrement EEG au repos initial permettant de distinguer les patients ayant un TCSPi qui ont été diagnostiqués avec une maladie synucléinopathique lors d'un suivi longitudinal de ceux qui n'ont pas reçu de diagnostic. Des quatre-vingt-un participants ayant été initialement diagnostiqués avec un TCSPi, trente-quatre ont converti vers une maladie synucléinopathique lors de leur dernier suivi. Comparés aux participants avec un TCSPi n'ayant pas converti, ceux qui ont converti présentaient à l'enregistrement initial une puissance spectrale relative standard plus élevée dans la bande thêta pour les régions temporales et occipitales ainsi qu'une puissance spectrale plus basse dans la bande bêta2 aux électrodes C3, P3 et O2. De plus, chez les participants ayant converti, on note une tendance statistique vers une puissance spectrale relative plus basse dans la bande alpha en occipital comparativement à ceux n'ayant pas converti. L'investigation de la composante arithmique a révélé que comparativement aux participants n'ayant pas converti, ceux qui ont converti présentent des pentes plus abruptes pour presque toutes les électrodes, mais plus particulièrement dans les régions temporales et occipitales. L'isolation de la composante rythmique suite à la factorisation du spectre de puissance a démontré que les participants ayant converti ont plus de puissance rythmique dans la bande thêta aux électrodes T3 et O1 ainsi que dans la bande bêta1 dans les régions frontales lors de l'EEG de repos initial que les participants n'ayant pas convertis. De plus, chez les participants ayant converti, on observe une tendance vers une puissance rythmique plus basse dans la bande alpha aux régions occipitales, mais plus de puissance rythmique dans la bande bêta1 à l'électrode C3. En ce qui concerne les analyses de connectivité fonctionnelle globale, les participants ayant converti montrent des valeurs de wPLI

supérieures dans la mini-bande 26-28 Hz ainsi qu'une tendance vers une connectivité globale plus basse dans les mini-bandes 10-12 Hz et 12-14 Hz lors de l'EEG de repos initial que ceux n'ayant pas converti. Une investigation de la connectivité fonctionnelle entre chaque paire d'électrodes a révélé que les participants ayant converti présentent des valeurs de wPLI significativement inférieures aux patients n'ayant pas converti vers une maladie synucléinopathique dans la bande alpha pour la région temporo-occipitale gauche lors de l'EEG initial. Finalement, la combinaison des mesures les plus significatives au niveau des composantes rythmique et arythmique ainsi qu'en connectivité globale et inter-électrodes dans un modèle de régression logistique permet de prédire significativement l'incidence de phénoconversion chez 77.9% des patients ayant un TCSPi.

## **3.2. Interprétation**

*3.2.1. Les patients ayant converti vers une maladie synucléinopathique présentent un profil spectral qui les distingue de ceux n'ayant pas converti plusieurs années avant qu'une synucléinopathie ne soit diagnostiquée*

D'abord, les analyses standard de la puissance spectrale relative ont confirmé, comme attendu, les résultats rapportés dans les études précédentes. En effet, nous observons une puissance spectrale relative plus élevée pour la bande thêta dans les régions temporales et occipitales chez les patients ayant converti comparativement à ceux n'ayant pas converti vers une maladie synucléinopathique. Bien que la topographie cérébrale varie d'une étude à l'autre, une puissance spectrale plus élevée dans la bande thêta est également rapportée chez des patients ayant un TCSPi comparativement à des sujets témoins (Fantini et al., 2003; Massicotte-Marquez et al., 2008; Roascio et al., 2021). De plus, les études longitudinales rapportent des observations similaires chez les patients ayant un TCSPi qui convertissent vers une synucléinopathie après un suivi de 3.5 ans (Rodrigues Brazète

et al., 2015) ou qui développent un TCL après 2.4 ans de suivi (Iranzo et al., 2010). Finalement, le ralentissement de l'EEG au repos reflété par une puissance spectrale plus élevée en thêta est aussi rapporté dans la MP et la DCL lorsque ces patients sont comparés à des sujets en santé, démontrant une augmentation progressive de ce marqueur suivant la propagation synucléinopathique (Latreille et al., 2016; Bonnani et al., 2008). Plusieurs interprétations ont été proposées pour expliquer une puissance spectrale plus élevée en thêta dans la synucléinopathie incluant une altération dans la régulation des réseaux postérieurs par le thalamus (Bonnani et al., 2008), une dysfonction de l'activation corticale (Massicotte-Marquez et al., 2008) et une dysfonction du système cholinergique (Benz et al., 2014). Il faut noter également qu'une puissance spectrale plus élevée en thêta dans presque toutes les régions corticales est également observée dans d'autres troubles non-synucléinopathique incluant le TCL (Nakamura et al., 2018) et la maladie d'Alzheimer (Meghdadi et al., 2021).

Bien que ces études rapportent des effets de la neurodégénérescence sur la puissance spectrale dans la bande thêta, elles ignorent l'omniprésence d'une composante arythmique sur le spectre de puissance, ce qui limite les interprétations neurophysiologiques étant donné que les composantes rythmique et arythmique peuvent refléter l'activité de mécanismes neuronaux distincts (He, 2014). Dans notre étude, l'analyse de la composante rythmique a toutefois permis de confirmer que l'augmentation de la puissance en thêta au repos est liée à la composante oscillatoire du spectre de puissance, mais dans les régions temporale et occipitale gauches uniquement, supportant ainsi des résultats récents dans la MP (Wiesman et al., 2023) et la DCL (Rosenblum et al., 2023). De façon intéressante, l'augmentation de la composante rythmique en thêta de l'activité EEG au repos chez les patients ayant un TCSPi qui convertissent éventuellement vers une maladie synucléinopathique semble refléter un processus pathologique sous-jacent,

puisque'elle diffère des observations dans le vieillissement sain (Caplan et al., 2015). En effet, il a été démontré qu'en isolant la composante oscillatoire du spectre de puissance, les individus âgés sains ne diffèrent pas des jeunes individus au niveau de la puissance rythmique en thêta contrairement à ce qui était précédemment rapporté en utilisant des analyses standard de puissance spectrale (Caplan et al., 2015, Schnitzler et al., 2005).

Comme mentionné, l'isolation de la composante rythmique dans notre étude montre aussi que les patients ayant converti présentent moins de puissance spectrale dans la bande alpha au niveau des régions occipitales comparativement aux patients n'ayant pas reçu de diagnostic de synucléinopathie, ce qui pourrait indiquer un ralentissement des fréquences dominantes au repos. En l'absence d'un trouble neurologique, le spectre de puissance issu d'enregistrements électrophysiologiques au repos est dominé par un pic dans la bande alpha (Özbek et al., 2021; Scheeringa et al., 2018). Récemment, une étude combinant l'EEG et l'IRMf au repos a démontré que l'activité spectrale dans la bande alpha était positivement corrélée avec l'activation de structures impliquées dans la régulation du réseau du mode par défaut (DMN), incluant le tronc cérébral et des régions des lobes temporaux et occipitaux (Bowman et al., 2017). De façon cohérente, une méta-analyse récente rapporte une hypoconnectivité dans le DMN chez des patients ayant une maladie synucléinopathique comparativement à des sujets témoins (Tang et al., 2022). Ces observations mises ensemble suggèrent que la puissance inférieure dans la bande alpha observée chez les patients ayant un TCSPi qui ont progressé vers une synucléinopathie au suivi pourrait être associée à une diminution de connectivité dans le DMN.

Par la suite, la factorisation du spectre a montré que nos observations initiales issues de l'analyse spectrale standard dans la bande bêta2 étaient non-rythmiques, puisque l'isolation de la composante rythmique n'a révélé aucune différence significative dans cette bande entre les

participants ayant converti et ceux n'ayant pas converti. Cependant, la factorisation du spectre a permis de détecter une puissance rythmique plus élevée en  $\beta_1$  au niveau des régions frontales chez les patients ayant converti vers une maladie synucléinopathique au suivi. Au meilleur de nos connaissances, aucune étude utilisant l'EEG au repos dans le TCSPi ou les synucléinopathies n'a rapporté de résultats similaires. Bien qu'une atrophie corticale aux régions frontales ait été rapportée chez des patients ayant un TCSPi comparativement à des sujets témoins, les études restent inconcluantes par rapport à ce marqueur d'imagerie cérébrale, ce qui limite les interprétations en lien avec une perte de matière grise dans ces régions (Rahayel et al., 2018). Nous proposons plutôt que l'altération de l'activité électrophysiologique dans les régions frontales chez les patients ayant converti est une conséquence d'une atteinte au niveau des structures profondes régulées par les neurones dopaminergiques (Peever et al., 2014). En effet, des changements pathologiques au niveau de la substance noire sont observables de façon précoce dans le TCSPi et ces altérations pourraient refléter une progression synucléinopathique plus avancée (Miyamoto et al., 2012; Boeve et al., 2013). Compte tenu des projections dopaminergiques mesocorticales prenant origine dans l'aire tegmentaire ventrale, une altération de l'activité dans cette structure pourrait perturber l'activité d'interneurones corticaux GABAergiques, résultant en une augmentation de l'activité dans les bandes de fréquences rapides (Giguère et al., 2018; Reneaux & Gupta, 2018; Peever et al., 2014). De façon intéressante, ce lien a été démontré dans une étude récente utilisant des souris transgéniques n'exprimant pas de récepteurs N-méthyl-D-aspartate chez lesquelles les altérations au niveau des interneurones corticaux menaient à la fois à une augmentation de l'arythmicité et de l'activité spectrale dans les fréquences rapides ( $\beta$  et  $\gamma$ ; Guyon et al., 2021). Par ailleurs, il a été démontré que les patients nouvellement diagnostiqués avec un trouble parkinsonien montraient des atteintes cognitives reflétant des atteintes

fonctionnelles entre les régions frontales et la substance noire, ce qui supporte l'hypothèse d'atteintes mesocorticales dans l'interprétation d'une puissance rythmique supérieure en bêta1 en frontal chez les patients ayant converti (Williams-Gray et al., 2007).

Considérés ensemble, les résultats rapportés dans notre étude montrent que la puissance rythmique plus élevée en en thêta et en beta1 chez les patients qui ont converti au suivi clinique sont des phénomènes qui diffèrent topographiquement, mais qui pourraient refléter une atteinte commune au niveau des régions profondes régulant des réseaux à large échelle.

### *3.2.2. Les patients ayant converti vers une maladie synucléinopathique présentent une augmentation de l'activité arythmique à travers plusieurs régions corticales*

Une hypothèse rapportée dans l'interprétation de la pente de la composante arythmique est qu'elle reflète une mesure du bruit dans le signal (Voytek et al., 2015; Cremer & Zeef, 1987). En effet, on suggère que l'aplatissement de la pente reflète une désorganisation globale entre plusieurs réseaux fonctionnels ayant comme conséquence une augmentation du bruit dans le spectre de puissance. D'ailleurs, une étude a rapporté que les individus âgés sains présentaient des pentes de la composante arythmique aplaties comparativement à des participants plus jeunes (Voytek et al., 2015; Schneider et al., 2022). Compte tenu que certains phénomènes électrophysiologiques dans le vieillissement pathologique tendent généralement à être des accentuations qualitativement similaires à ce qui est observé dans le vieillissement sain, une hypothèse aurait pu être que la progression synucléinopathique s'accompagne d'un aplatissement prononcé de la pente de la composante arythmique (Ishii et al., 2018). Pourtant, l'investigation de la composante arythmique du spectre de puissance dans notre étude a révélé que les patients ayant un TCSPi qui convertissent vers une synucléinopathie au suivi présentent un profil de pente plus abrupte qui s'étend sur presque l'ensemble du scalp comparativement à ceux qui ne convertissent pas. Ces résultats

suggèrent une altération de l'activité électrophysiologique chez les patients ayant converti qui va au-delà des observations généralement rapportées dans les analyses spectrales et qui diffèrent des changements rapportés dans le vieillissement sain. De plus, une étude longitudinale récente investiguant la pente de la composante arythmique ne rapporte aucun changement significatif chez les patients ayant un TCSPi après un suivi de deux ans (Roascio et al., 2021), ce qui renforce l'idée que ces altérations prennent place spécifiquement chez les patients à risque de phénoconversion à court terme.

Une hypothèse alternative à l'interprétation physiologique de la composante arythmique est qu'elle refléterait les dynamiques d'interaction entre plusieurs populations neuronales et réseaux fonctionnels (He, 2015, Gao et al., 2017, Angelo Colombo et al., 2019). D'ailleurs, une idée émergente propose que la pente de la composante arythmique est une mesure indirecte de la balance entre les réseaux excitateurs et inhibiteurs (ratio E :I) dans laquelle une diminution du ratio est liée à une pente de la composante arythmique plus abrupte (Gao et al., 2017). Cette hypothèse semble davantage alignée avec les résultats rapportés ici et fournit un cadre d'interprétation cohérent avec la littérature portant sur la neuropathologie du TCSPi et des synucléinopathies (St Louis and Boeve, 2017). En effet, il est proposé que de façon précoce, l'accumulation pathologique de corps de Lewy au stade du TCSPi affecte les neurones glutamatergiques du locus subcœruleus, ce qui mène à une suractivation des neurones inhibiteurs GABAergiques de la région médullaire ventromédiale, diminuant ainsi le ratio E :I (He, 2014; St Louis and Boeve, 2017; Roguski et al., 2020). De plus, à mesure que la pathologie progresse de façon rostrale dans les régions sous-corticale incluant la substance noire, plusieurs réseaux fonctionnels sont affectés, ce qui contribue également à une perturbation de la balance entre les réseaux excitateurs et inhibiteurs considérant l'importance des projections dopaminergique prenant origine dans ces structures (Miyamoto et al.,

2012; Braak et al., 2003). Comme mentionné, des études ont démontré que l'altération de réseaux excitateurs mène à une hypoactivation des interneurons corticaux, ce qui engendre une augmentation de l'arythmicité causée par une perte de la structure temporelle au sein des groupes neuronaux atteints (Guyon et al., 2021). De façon cohérente, la présence d'une composante arythmique plus élevée dans la MP a également été rapportée, ce qui supporte nos résultats chez les participants ayant converti (Wiesman et al., 2023). De plus, une étude récente rapporte que les patients ayant une DCL et ceux ayant une MP démontrent globalement des pentes de la composante arythmique plus abruptes comparativement à des sujets ayant un TCL et des sujets sains (Rosenblum et al., 2023). À l'inverse, une étude a rapporté que la pente de la composante arythmique ne diffère pas significativement entre des patients ayant une maladie d'Alzheimer et des sujets témoins, ce qui supporte la spécificité de la pente de la composante arythmique dans les synucléinopathies (Aggarwal & Ray, 2023). Nous proposons donc que les patients ayant un TCSPi dans un stade plus avancé de la progression synucléinopathique présentent une perturbation accentuée du ratio E :I reflétant une accumulation plus importante d'agrégats d'alpha-synucléine, ce qui perturbe l'activité fonctionnelle des groupes neuronaux atteints (St Louis and Boeve, 2017; Schnitzler et al., 2005).

### *3.2.3. Les patients ayant progressé vers une maladie synucléinopathique présentent une altération de la connectivité fonctionnelle globale ainsi que dans la région temporo-occipitale gauche*

Dans cette étude, nous avons étudié des marqueurs de connectivité fonctionnelle à deux échelles spatiales, c'est-à-dire globalement et entre chaque paire d'électrodes. D'abord, la connectivité fonctionnelle globale est un indice de connectivité qui a été rapporté dans deux études portant sur

le TCSPi (Sunwoo et al., 2017; Roascio et al., 2021) et qui reflète la force de la connectivité sur l'ensemble du scalp en moyennant les valeurs de wPLI entre tous les capteurs. Bien que le rôle fonctionnel d'un indice de connectivité global ne soit pas clair, quelques études rapportent des altérations de celui-ci dans d'autres populations cliniques incluant le syndrome de stress post-traumatique (Li et al., 2022) et il a été démontré que cette mesure est plus stable dans le temps qu'un indice de connectivité entre les capteurs (Hardmeier et al., 2014). La stabilité de la connectivité fonctionnelle globale pourrait provenir du fait qu'en moyennant les indices de connectivité entre chaque paire d'électrodes, on normalise en quelque sorte pour les fluctuations sporadiques de l'activité phasique qui est présente au repos (Botcharova et al., 2014). Dans notre étude, les patients ayant converti vers une synucléinopathie montrent une connectivité globale plus élevée dans la bande 26-28 Hz ainsi qu'une tendance statistique vers une connectivité globale plus basse aux fréquences comprises dans la bande alpha comparativement à ceux n'ayant pas converti, ce qui supporte une étude récente dans le TCSPi (Roascio et al., 2021). Effectivement, Roascio et collègues (2021) ont montré que les patients ayant un TCSPi présentent une connectivité globale plus basse dans la bande alpha comparativement à des contrôles sains, mais une augmentation significative dans la même bande de fréquence comparativement à leur enregistrement initial après un suivi de 2 ans (Roascio et al., 2021). Cette connectivité globale plus élevée dans la bande alpha au suivi est interprétée par les auteurs de cette étude comme une hypersynchronisation ayant comme fonction de compenser les déficits cognitifs dans la progression de la synucléinopathie, bien que les analyses de suivi ne distinguent pas les patients selon le statut de phénoconversion (Roascio et al., 2021). Nous proposons plutôt que la connectivité globale reflète l'activité de différents réseaux fonctionnels à larges échelles qui intègrent l'information à différentes fréquences de façon stable dans le temps. Chez les patients ayant un TCSPi qui ont converti au

suivi, la progression plus avancée de la synucléinopathie à l'enregistrement initial pourrait affecter des régions sous-corticales qui régulent plusieurs de ces réseaux et qui se trouvent alors perturbés. Cette hypothèse est cohérente avec des travaux récents rapportant la présence simultanée d'hypo- et d'hyperconnectivité dans le TCSPi après un suivi de deux ans (Roascio et al., 2021) et chez des patients ayant une synucléinopathie (Tang et al., 2022). Cependant, la correspondance potentielle entre la connectivité fonctionnelle globale et l'activité de réseaux spécifiques à large échelle doit être confirmée dans des études futures. En effet, les travaux ayant exploré la possibilité de mesurer des réseaux fonctionnels en imagerie de façon combinée à l'EEG au repos utilisent des analyses du signal EEG par composantes principales et des corrélations basées sur l'amplitude, ce qui diffère conceptuellement de la synchronisation de phase que nous rapportons dans cette étude (Abreu et al., 2020; Liu et al., 2018).

Pour continuer, nous avons également l'objectif de mesurer la connectivité fonctionnelle entre les paires d'électrodes afin de déterminer si des connexions spécifiques étaient altérées en lien avec la phénoconversion. Ces analyses ont révélé que comparativement aux patients ayant un TCSPi qui n'ont pas converti, ceux qui ont reçu un diagnostic de maladie synucléinopathique au suivi montraient à l'enregistrement initial une wPLI plus basse entre les électrodes T3 et O1 dans la bande alpha, représentant une altération de la connectivité temporo-occipitale gauche. L'altération de la connectivité fonctionnelle à l'EEG au repos dans la bande alpha entre le cortex temporal et d'autres régions neuroanatomiques a également été rapportée chez des patients ayant une MP après un suivi de 4 ans (Olde Dubbelink et al., 2013). De plus, une autre étude rapporte une connectivité fonctionnelle plus basse en alpha avec une prédominance dans les régions postérieures chez des patients ayant une MP qui présentent également un TCL comparativement à des patients ayant une MP, mais qui sont cognitivement normaux (Pelaez Suárez et al., 2021). Nos résultats et ceux des

études précédemment publiées suggèrent une atteinte de la connectivité fonctionnelle au niveau de la bande alpha dans la progression de la synucléinopathie. Cependant, les altérations rapportées varient qualitativement et topographiquement d'une étude à l'autre, ce qui peut être expliqué par les différences observées quant aux structures profondes atteintes de façon précoce selon la trajectoire de la phénoconversion (Braak et al., 2003; Walker et al., 2019).

Ensuite, tel que mentionné, l'investigation de la connectivité fonctionnelle entre les paires d'électrodes a révélé une altération concentrée dans l'hémisphère gauche chez les patients ayant converti, ce qui est cohérent avec des études investiguant la connectivité fonctionnelle en IRMf (Campabadal et al., 2020; Byun et al., 2020) et en EEG au repos (Mano et al., 2022). Dans leur étude, Campabadal et collègues (2020) propose l'hypothèse que cette latéralisation des altérations pathologiques dans la synucléinopathie est expliquée par la dominance hémisphérique (Campabadal et al., 2020). Cette explication potentielle est supportée par le fait que 88% des patients de notre échantillon sont droitiers. D'ailleurs, une étude portant sur les changements en connectivité fonctionnelle chez des patients ayant une MP en lien avec les symptômes moteurs rapporte une connectivité réduite dans l'hémisphère controlatéral aux membres pour lesquels les fonctions motrices sont les plus affectées, supportant ainsi l'hypothèse proposée par Campabadal et collègues (Yassine et al., 2022).

De façon intéressante, l'analyse de la connectivité fonctionnelle relative aux paires d'électrodes a révélé que les canaux qui démontraient des altérations étaient les mêmes que ceux pour lesquels des différences entre les groupes ont été retrouvées dans les analyses de la composante rythmique du spectre de puissance. Plus spécifiquement, nous avons rapporté une puissance rythmique supérieure en thêta pour les électrodes T3 et O1 chez les patients ayant converti au suivi ainsi qu'une puissance plus élevée dans la bande bêta1 aux électrodes F3 et F4. Suite à l'analyse de la

connectivité fonctionnelle, nous avons trouvé que les patients ayant converti montraient une wPLI significativement inférieure en alpha entre les électrodes T3 et O1, ainsi qu'une wPLI supérieure en alpha entre les électrodes F3 et F4 avant de corriger pour les comparaisons multiples. Cette correspondance supporte ainsi une hypothèse récente du lien entre la composante oscillatoire du spectre de puissance et la connectivité fonctionnelle (Griffiths et al., 2020). En effet, la modélisation de réseaux neuronaux basée sur des données neurologiques suggère que l'activité oscillatoire prenant origine dans le thalamus est directement liée aux patrons de connectivité corticale (Griffiths et al., 2020). Nos résultats et ce modèle suggèrent que la factorisation du spectre de puissance ouvre une fenêtre sur l'activité localisée de groupes neuronaux interconnectés, ce qui pourrait enrichir les observations extraites d'analyses de connectivité fonctionnelle à l'EEG au repos. Cependant, cette hypothèse devrait être vérifiée dans des données en EEG au repos chez des participants humains afin de pouvoir établir le lien entre la connectivité fonctionnelle basée sur la synchronisation de phase et la composante rythmique du spectre de puissance. Au meilleur de nos connaissances, aucun travail de recherche n'a investigué cette correspondance empiriquement.

#### *3.2.4. Les composantes rythmiques et arythmiques ainsi que la connectivité fonctionnelle globale et spécifique permettent de prédire à 77.9% l'incidence de phénoconversion*

Afin de déterminer le pouvoir prédictif des marqueurs identifiés dans le présent projet, nous avons conduit une analyse de régression logistique binaire en combinant les variables suivantes : la composante rythmique en thêta dans les régions occipitales, la pente de la composante arythmique en occipital, la wPLI globale dans la mini-bande 26-28 Hz et la wPLI entre la région temporo-occipitale gauche dans la bande alpha. Ce modèle de régression s'est avéré être significatif avec un pouvoir prédictif de 77.9%. D'abord, ceci démontre que la combinaison de variables issues de

différentes analyses du signal EEG au repos permet de mieux prédire l'incidence de phénoconversion comparativement à la puissance spectrale standard seule qui présentait une précision de prédiction de 70.4%. Ensuite, il est important de noter que les modèles de risque relatif utilisant des variables cliniques incluant l'intégrité olfactive, la vision des couleurs ainsi que la performance motrice rapportent un risque accru de phénoconversion chez des patients ayant un TCSPi en utilisant ces variables prédictives (Postuma et al., 2015; Wang et al., 2021). Par contre, l'effort déployé par les équipes de recherche étudiant les synucléinopathies a comme objectif d'établir des marqueurs pouvant identifier les patients ayant un TCSPi à risque de phénoconversion afin de les inclure dans des études neuroprotectrices. Dans cette optique, il est important d'avoir des marqueurs qui sont informatifs sur les corrélats neuronaux sous-jacents afin de guider les prochaines étapes dans la recherche de thérapies pouvant potentiellement améliorer la qualité de vie des patients vivant avec une synucléinopathie. Tel que mentionné, les marqueurs issus d'un examen clinique proviennent de l'évaluation de symptômes et sont teintés d'une certaine subjectivité. La combinaison de variables issues d'un enregistrement au repos offre les avantages d'augmenter l'objectivité et d'aider à mieux comprendre comment la synucléinopathie impacte les groupes neuronaux ainsi que les réseaux fonctionnels, ce qui faisait partie des objectifs primaires de notre étude (Ruffini et al., 2019). Il est important de rappeler que plusieurs études proposent qu'avec un suivi suffisant, la grande majorité des patients ayant un TCSPi convertiront vers une maladie synucléinopathique. L'identification de marqueurs de phénoconversion issus d'un enregistrement EEG au repos reste donc importante afin prioriser les patients à risque élevé de conversion dans les essais cliniques. Cependant, un objectif additionnel est de pouvoir définir quantitativement les conséquences fonctionnelles de la synucléinopathie à un moment précis. En effet, les mesures avancées en puissance spectrale pourraient permettre d'identifier le stade de

propagation synucléinopathique ainsi que de distinguer si les patients semblent graviter vers des atteintes motrices ou cognitives au stade où ils sont lors de l'évaluation. D'ailleurs, en conduisant des analyses préliminaires en ce sens, nous avons démontré qu'à l'enregistrement initial, les patients qui ont éventuellement converti vers une MP diffèrent au niveau de la puissance rythmique en tête de ceux qui ont éventuellement converti vers une DCL, ce qui appuie la notion que ces mesures ont un potentiel de mieux définir la représentation de la maladie chez les patients.

### **3.3. Limites de l'étude**

Les résultats présentés dans cette étude devraient être interprétés avec prudence vu certaines limitations au niveau méthodologique et conceptuel. D'abord, les analyses statistiques non-paramétriques utilisées pour comparer les convertis et les non-convertis sur la base des données électrophysiologiques ne permettent pas de contrôler pour des variables confondantes. Ceci dit, la similarité des groupes a été définie en amont des analyses afin de s'assurer que les facteurs pouvant influencer les résultats n'avaient pas d'impact sur nos observations. Néanmoins, une sous-limite à cette première limitation est la présence de certaines données manquantes au niveau des questionnaires évaluant l'anxiété, la dépression et la somnolence. En effet, ces variables ont été démontrées comme pouvant affecter les profils spectraux à l'EEG au repos (Newson et al., 2019; Snipes et al., 2022). Deuxièmement, une autre limitation de notre étude est l'analyse confondue des patients ayant convertis vers une MP (n = 22) et ceux ayant plutôt été diagnostiqués avec une DCL (n = 12) au suivi. En effet, des études suggèrent que ces deux trajectoires neurodégénératives issues d'une synucléinopathie diffèrent au niveau de la représentation clinique et de la neuropathologie (Walker et al., 2019) ainsi que des profils cognitifs (Génier Marchand et al., 2017). Cependant, une étude récente montre que comparativement à des patients ayant un TCL et

à des sujets témoins, les patients ayant une DCL ou une MP présentent des profils électrophysiologiques relativement semblables (Rosenblum et al., 2023). De plus, les patients inclus dans notre étude ont tous été diagnostiqués avec un TCSPi au moment de l'enregistrement initial, ce qui suggère que les structures du tronc cérébral impliquées dans l'atonie musculaire en SP étaient atteintes chez tous les participants. Néanmoins, les études longitudinales futures devraient comparer les composantes rythmiques et arythmiques ainsi que la connectivité fonctionnelle entre un enregistrement initial et un enregistrement post-phénoconversion en ségréguant les patients ayant converti selon le diagnostic au suivi. Troisièmement, le montage d'électrodes utilisé dans notre étude était relativement petit comparativement aux autres études évaluant l'activité électrophysiologique au repos chez des patients ayant un TCSPi ou une synucléinopathie (Sunwoo et al., 2017; Roascio et al., 2021; Rosenblum et al., 2023). Cette décision méthodologique découle de la nature longitudinale de notre projet de recherche et afin d'inclure le plus de patients ayant un TCSPi, nous avons défini un montage de 10 électrodes communes à la majorité d'entre eux. Par contre, bien que la couverture spatiale limite les interprétations sur cette dimension, les objectifs du projet étaient de caractériser les profils spectraux de façon précise afin de pouvoir factoriser les spectres de puissance et de mesurer le délai de phase entre les capteurs afin d'estimer l'intégrité de la connectivité fonctionnelle, ce qui requiert une résolution temporelle fine. Finalement, le choix méthodologique de distinguer les patients ayant un TCSPi selon qu'ils aient converti ou pas présente une dichotomie discutable. En effet, les études longitudinales épidémiologiques et cliniques rapportent qu'avec une augmentation du suivi, la proportion de patients toujours vivants et n'ayant pas été diagnostiqués avec une maladie synucléinopathique diminue (Postuma et al., 2019; Iranzo et al., 2014). Ceci suggère que le diagnostic d'un TCSPi reflète une progression de la synucléinopathie en cours et que d'autres

facteurs neuroprotecteurs sont responsables des trajectoires différentielles entre les patients (Claasen et al., 2010). Bref, les *convertis* de la présente étude pourraient être considérés comme les patients chez qui la progression synucléinopathique était, à l'enregistrement initial, plus avancée.

### **3.4. Perspectives**

D'abord, la présence d'une composante arythmique sur le spectre de puissance est connue depuis maintenant quelques années, mais les recherches évaluant les mécanismes neurophysiologiques liés à celle-ci sont assez récentes. Ceci fait que les cadres d'interprétations sont limités malgré le nombre grandissant de résultats qui montrent des changements au niveau de la pente de la composante arythmique (He et al., 2010). Une proposition qui semble robuste à travers de récentes études est que cette pente reflète la balance entre les réseaux excitateurs et inhibiteurs (ratio E :I; Gao et al., 2017; Colombo et al., 2019). C'est d'ailleurs sur cette interprétation du phénomène électrophysiologique sous-tendant l'arythmicité que nous nous sommes appuyés pour expliquer nos résultats, car c'est une proposition qui est très intéressante dans l'étude de marqueurs en lien avec les maladies neurodégénératives d'origine synucléinopathique. Cependant, les études ayant étudié le lien entre l'arythmicité et le ratio E :I sont majoritairement basées sur des manipulations en anesthésie, ce qui augmente l'activité inhibitrice globalement (Gao et al., 2017; Colombo et al., 2019). À ce point-ci de la recherche, il est possible de spéculer que compte tenu l'hypoactivité dans plusieurs réseaux à large-échelles au repos chez les patients ayant une synucléinopathie (Tang et al., 2022), des pentes de la composante arythmique plus abruptes pourraient témoigner à la fois d'une augmentation de l'inhibition ou d'une réduction de l'excitation. En d'autres mots, l'analyse de l'arythmicité nous informe qu'il y a un déséquilibre du ratio E :I, mais les réseaux spécifiquement altérés par la synucléinopathie restent inconnus. Une avenue potentielle serait de

conduire une étude longitudinale en combinant l'estimation des composantes rythmique et arythmique à l'EEG au repos et un examen en tomographie par émission de positron utilisant des traceurs qui permettent de quantifier les activités glutamatergique et GABAergique (Majo et al., 2013; Murrell et al., 2020). Ceci permettrait d'établir des corrélations qui pourraient confirmer ou le cas échéant, infirmer le lien entre l'arythmicité présente sur le spectre de puissance et le ratio E :I.

Ensuite, le ralentissement spectral au repos qui est largement rapporté dans la littérature sur le TCSPi et les synucléinopathies, et dont nous avons confirmé la nature rythmique par la factorisation du spectre de puissance, suggère un déplacement de la fréquence dominante au repos de l'activité en alpha vers une activité dominante au repos en thêta. Comme mentionné, en l'absence de trouble, l'activité au repos est dominée par un pic de puissance dans la bande alpha qui a récemment été positivement corrélé avec des structures faisant partie du réseau du mode par défaut (DMN; Bowman et al., 2017). De plus, une méta-analyse en IRMf chez des patients ayant une synucléinopathie rapporte une hypoactivité dans le DMN, particulièrement dans les régions postérieures (Tang et al., 2022). Mises en commun, ces études suggèrent une altération de l'activité du DMN causé par l'agrégation du peptide alpha-synucléine dans des neurones qui sont impliqués dans la régulation de ce réseau. Cependant, des études longitudinales futures chez des patients ayant un TCSPi devraient directement évaluer ce lien en menant des analyses conjointes de l'activité spectrale à l'EEG et de l'intégrité des réseaux fonctionnels à l'IRMf au repos. Ceci pourrait permettre d'une part de mieux caractériser les atteintes fonctionnelles précoces et d'autre part, d'établir une base neurophysiologique aux atteintes cognitives rapportées dans la progression de la synucléinopathie (Genier Marchand et al., 2017).

Par la suite, nos résultats suggèrent un lien entre la connectivité fonctionnelle basée sur le délai de phase et la composante rythmique pour des électrodes et bandes de fréquences communes. En effet, nous avons démontré que l'isolation de la composante rythmique du spectre de puissance présentait des altérations aux mêmes électrodes que celles ayant émergé de l'analyse de la wPLI. Par contre, dans la présente étude, nous n'avons pas établi ce lien empiriquement, mais nous l'avons plutôt rapporté qualitativement sur la base d'observations. Des études subséquentes devraient directement évaluer le lien entre ces deux méthodes d'analyse afin de mieux caractériser le lien que partagent la composante oscillatoire du spectre de puissance et la mesure de synchronisation de phase. Ceci pourrait permettre de développer une méthode d'analyse qui prend en compte les deux types d'information, ce qui pourrait éventuellement être informatif sur la communication entre différents groupes neuronaux. Finalement, une correspondance robuste entre ces deux mesures pourrait confirmer que l'analyse de la composante rythmique reflète l'activité localisée et oscillatoire de populations neuronales qui font partie de réseaux fonctionnels communs.

Finalement, les marqueurs électrophysiologiques rapportés dans notre étude sont plus objectifs et informatifs quant aux mécanismes neuropathologiques sous-jacents que les modèles basés sur des variables cliniques. Cependant, une combinaison de marqueurs issu d'un enregistrement EEG au repos et de variables cliniques pourrait potentiellement prédire avec plus de précision le risque de phénoconversion en plus d'offrir une caractérisation plus précise du stade de propagation synucléinopathique dans lequel se trouvent les patients. Un tel modèle devrait être évalué dans une étude subséquente longitudinale avec un large échantillon de patients ayant un TCSPi en lien avec la phénoconversion.

#### **4. Conclusion**

Les résultats rapportés dans cette étude suggèrent conjointement que les patients ayant un TCSPi qui vont convertir vers une maladie synucléinopathique au suivi présentent, lors d'un enregistrement EEG au repos initial, des altérations au niveau des activités rythmique et non-rythmique ainsi que de l'intégrité de la connectivité fonctionnelle. Nous suggérons que ces altérations pourraient être expliquées par différents phénomènes neurophysiologiques prenant origine dans les structures sous-corticales qui régulent l'activité de plusieurs réseaux à large échelle au repos. Nous suggérons également que l'investigation de plusieurs dimensions de l'activité électrophysiologique au repos pourrait être nécessaire afin de caractériser l'étendue des atteintes dans la progression synucléinopathique et d'établir les mécanismes neuronaux sous-jacents à l'activité enregistrée.

## 5. Références

- Abreu, R., Simões, M., & Castelo-Branco, M. (2020). Pushing the Limits of EEG: Estimation of Large-Scale Functional Brain Networks and Their Dynamics Validated by Simultaneous fMRI. *Frontiers in neuroscience*, *14*, 323. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00323>
- Aggarwal, S., & Ray, S. (2023). Slope of the power spectral density flattens at low frequencies (<150 Hz) with healthy aging but also steepens at higher frequency (>200 Hz) in human electroencephalogram. *Cerebral Cortex Communications*, *4*(2), <https://doi.org/10.1093/texcom/tgad011>
- Arrigoni, E., Chen, M. C., & Fuller, P. M. (2016). The anatomical, cellular and synaptic basis of motor atonia during rapid eye movement sleep. *The Journal of physiology*, *594*(19), 5391–5414. <https://doi.org/10.1113/JP271324>
- Bang, Y. R., Jeon, H. J., Youn, S., & Yoon, I. Y. (2017). Alterations of awake EEG in idiopathic REM sleep behavior disorder without cognitive impairment. *Neuroscience letters*, *637*, 64–69. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.11.052>
- Barber, T. R., Klein, J. C., Mackay, C. E., & Hu, M. T. M. (2017). Neuroimaging in pre-motor Parkinson's disease. *NeuroImage. Clinical*, *15*, 215–227. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.04.011>
- Benz, N., Hatz, F., Bousleiman, H., Ehrensperger, M. M., Gschwandtner, U., Hardmeier, M., Ruegg, S., Schindler, C., Zimmermann, R., Monsch, A. U., & Fuhr, P. (2014). Slowing of EEG background activity in Parkinson's and Alzheimer's disease with early cognitive dysfunction. *Frontiers in aging neuroscience*, *6*, 314. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00314>

- Botcharova, M., Farmer, S. F., & Berthouze, L. (2014). Markers of criticality in phase synchronization. *Frontiers in systems neuroscience*, 8, 176.  
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00176>
- Bódizs, R., Szalárdy, O., Horváth, C., Ujma, P. P., Gombos, F., Simor, P., Pótári, A., Zeising, M., Steiger, A., & Dresler, M. (2021). A set of composite, non-redundant EEG measures of NREM sleep based on the power law scaling of the Fourier spectrum. *Scientific reports*, 11(1), 2041.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-81230-7>
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Lin, S. C., Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., Ahlskog, J. E., Caselli, R. J., Jacobson, S., Sabbagh, M., Adler, C., Woodruff, B., Beach, T. G., Iranzo, A., Gelpi, E., Santamaria, J., Tolosa, E., Singer, C., Mash, D. C., Luca, C., ... Dickson, D. W. (2013). Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep medicine*, 14(8), 754–762.  
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.015>
- Bonanni, L., Thomas, A., Tiraboschi, P., Perfetti, B., Varanese, S., & Onofri, M. (2008). EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain : a journal of neurology*, 131(Pt 3), 690–705. <https://doi.org/10.1093/brain/awm322>
- Bowman, A. D., Griffis, J. C., Visscher, K. M., Dobbins, A. C., Gawne, T. J., DiFrancesco, M. W., & Szaflarski, J. P. (2017). Relationship Between Alpha Rhythm and the Default Mode Network: An EEG-fMRI Study. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 34(6), 527–533.  
<https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000411>

- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, *24*(2), 197–211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9)
- Bugalho, P., & Salavisa, M. (2019). Factors Influencing the Presentation of REM Sleep Behavior Disorder: The Relative Importance of Sex, Associated Neurological Disorder, and Context of Referral to Polysomnography. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, *15*(12), 1789–1798. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8086>
- Byun, J. I., Kim, H. W., Kang, H., Cha, K. S., Sunwoo, J. S., Shin, J. W., Moon, J., Lee, S. T., Jung, K. H., Chu, K., Kim, M., Shin, W. C., Lee, D. S., Schenck, C. H., Lee, S. K., & Jung, K. Y. (2020). Altered resting-state thalamo-occipital functional connectivity is associated with cognition in isolated rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep medicine*, *69*, 198–203. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.01.010>
- Campabadal, A., Abos, A., Segura, B., Serradell, M., Uribe, C., Baggio, H. C., Gaig, C., Santamaria, J., Compta, Y., Bargallo, N., Junque, C., & Iranzo, A. (2020). Disruption of posterior brain functional connectivity and its relation to cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *NeuroImage. Clinical*, *25*, 102138. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102138>
- Campabadal, A., Segura, B., Junque, C., & Iranzo, A. (2021). Structural and functional magnetic resonance imaging in isolated REM sleep behavior disorder: A systematic review of studies using neuroimaging software. *Sleep medicine reviews*, *59*, 101495. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2021.101495>
- Caplan, J. B., Bottomley, M., Kang, P., & Dixon, R. A. (2015). Distinguishing rhythmic from non-rhythmic brain activity during rest in healthy neurocognitive aging. *NeuroImage*, *112*, 341–352. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.001>

- Cassani, R., Estarellas, M., San-Martin, R., Fraga, F. J., & Falk, T. H. (2018). Systematic Review on Resting-State EEG for Alzheimer's Disease Diagnosis and Progression Assessment. *Disease markers*, 2018, 5174815. <https://doi.org/10.1155/2018/5174815>
- Castelnovo, A., Lopez, R., Proserpio, P., Nobili, L., & Dauvilliers, Y. (2018). NREM sleep parasomnias as disorders of sleep-state dissociation. *Nature reviews. Neurology*, 14(8), 470–481. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0030-y>
- Cicero, C. E., Giuliano, L., Luna, J., Zappia, M., Preux, P. M., & Nicoletti, A. (2021). Prevalence of idiopathic REM behavior disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*, 44(6), zsaa294. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa294>
- Claassen, D. O., Josephs, K. A., Ahlskog, J. E., Silber, M. H., Tippmann-Peikert, M., & Boeve, B. F. (2010). REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology*, 75(6), 494–499. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ec7fac>
- Colombo, M. A., Napolitani, M., Boly, M., Gosseries, O., Casarotto, S., Rosanova, M., Brichant, J. F., Boveroux, P., Rex, S., Laureys, S., Massimini, M., Chieriegato, A., & Sarasso, S. (2019). The spectral exponent of the resting EEG indexes the presence of consciousness during unresponsiveness induced by propofol, xenon, and ketamine. *NeuroImage*, 189, 631–644. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.024>
- Cremer, R., & Zeef, E. J. (1987). What kind of noise increases with age?. *Journal of gerontology*, 42(5), 515–518. <https://doi.org/10.1093/geronj/42.5.515>
- Dauvilliers, Y., Schenck, C. H., Postuma, R. B., Iranzo, A., Luppi, P. H., Plazzi, G., Montplaisir, J., & Boeve, B. (2018). REM sleep behaviour disorder. *Nature reviews. Disease primers*, 4(1), 19. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0016-5>

- Delli Pizzi, S., Franciotti, R., Bubbico, G., Thomas, A., Onofri, M., & Bonanni, L. (2016). Atrophy of hippocampal subfields and adjacent extrahippocampal structures in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, *40*, 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.010>
- Donoghue, T., Haller, M., Peterson, E. J., Varma, P., Sebastian, P., Gao, R., Noto, T., Lara, A. H., Wallis, J. D., Knight, R. T., Shestyuk, A., & Voytek, B. (2020). Parameterizing neural power spectra into periodic and aperiodic components. *Nature neuroscience*, *23*(12), 1655–1665. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00744-x>
- Ellmore, T. M., Castriotta, R. J., Hendley, K. L., Aalbers, B. M., Furr-Stimming, E., Hood, A. J., Suescun, J., Beurlot, M. R., Hendley, R. T., & Schiess, M. C. (2013). Altered nigrostriatal and nigrocortical functional connectivity in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep*, *36*(12), 1885–1892. <https://doi.org/10.5665/sleep.3222>
- Espay, A. J., & McFarthing, K. (2023). Alpha-synuclein and the Parkinson's disease drug pipeline. *Parkinsonism & related disorders*, *111*, 105432. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105432>
- Fantini, M. L., Farini, E., Ortelli, P., Zucconi, M., Manconi, M., Cappa, S., & Ferini-Strambi, L. (2011). Longitudinal study of cognitive function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, *34*(5), 619–625.
- Fantini, M. L., Gagnon, J. F., Petit, D., Rompré, S., Décary, A., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2003). Slowing of electroencephalogram in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Annals of neurology*, *53*(6), 774–780. <https://doi.org/10.1002/ana.10547>
- Ferini-Strambi, L., Oertel, W., Dauvilliers, Y., Postuma, R. B., Marelli, S., Iranzo, A., Arnulf, I., Högl, B., Manni, R., Miyamoto, T., Fantini, M. L., Puligheddu, M., Jennum, P., Sonka, K.,

- Santamaria, J., Zucconi, M., Rancoita, P. M., Leu-Semenescu, S., Frauscher, B., Terzaghi, M., ... Montplaisir, J. (2014). Autonomic symptoms in idiopathic REM behavior disorder: a multicentre case-control study. *Journal of neurology*, *261*(6), 1112–1118.  
<https://doi.org/10.1007/s00415-014-7317-8>
- Frauscher, B., Gschliesser, V., Brandauer, E., Marti, I., Furtner, M. T., Ulmer, H., Poewe, W., & Högl, B. (2010). REM sleep behavior disorder in 703 sleep-disorder patients: the importance of eliciting a comprehensive sleep history. *Sleep medicine*, *11*(2), 167–171.  
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.03.011>
- Gao, R., Peterson, E. J., & Voytek, B. (2017). Inferring synaptic excitation/inhibition balance from field potentials. *NeuroImage*, *158*, 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.078>
- Giguère, N., Burke Nanni, S., & Trudeau, L. E. (2018). On Cell Loss and Selective Vulnerability of Neuronal Populations in Parkinson's Disease. *Frontiers in neurology*, *9*, 455.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00455>
- Griffiths, J. D., McIntosh, A. R., & Lefebvre, J. (2020). A Connectome-Based, Corticothalamic Model of State- and Stimulation-Dependent Modulation of Rhythmic Neural Activity and Connectivity. *Frontiers in computational neuroscience*, *14*, 575143.  
<https://doi.org/10.3389/fncom.2020.575143>
- Guyon, N., Zacharias, L. R., Fermino de Oliveira, E., Kim, H., Leite, J. P., Lopes-Aguiar, C., & Carlén, M. (2021). Network Asynchrony Underlying Increased Broadband Gamma Power. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *41*(13), 2944–2963. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2250-20.2021>
- Haba-Rubio, J., Frauscher, B., Marques-Vidal, P., Toriel, J., Tobback, N., Andries, D., Preisig, M., Vollenweider, P., Postuma, R., & Heinzer, R. (2018). Prevalence and determinants of rapid eye

movement sleep behavior disorder in the general population. *Sleep*, 41(2), zsx197.

<https://doi.org/10.1093/sleep/zsx197>

Hanyu, H., Inoue, Y., Sakurai, H., Kanetaka, H., Nakamura, M., Miyamoto, T., Sasai, T., & Iwamoto, T. (2012). Voxel-based magnetic resonance imaging study of structural brain changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism & related disorders*, 18(2), 136–139. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.08.023>

Hardmeier, M., Hatz, F., Bousleiman, H., Schindler, C., Stam, C. J., & Fuhr, P. (2014).

Reproducibility of functional connectivity and graph measures based on the phase lag index (PLI) and weighted phase lag index (wPLI) derived from high resolution EEG. *PloS one*, 9(10), e108648. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108648>

He B. J. (2014). Scale-free brain activity: past, present, and future. *Trends in cognitive sciences*, 18(9), 480–487. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.04.003>

He, B. J., Zempel, J. M., Snyder, A. Z., & Raichle, M. E. (2010). The temporal structures and functional significance of scale-free brain activity. *Neuron*, 66(3), 353–369.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.04.020>

Heller, J., Brcina, N., Dogan, I., Holtbernd, F., Romanzetti, S., Schulz, J. B., Schiefer, J., & Reetz, K. (2017). Brain imaging findings in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD) - A systematic review on potential biomarkers for neurodegeneration. *Sleep medicine reviews*, 34, 23–33.

<https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.06.006>

Högl, B., Stefani, A., & Videnovic, A. (2018). Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration - an update. *Nature reviews. Neurology*, 14(1), 40–55.

<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.157>

- Horsager, J., Andersen, K. B., Knudsen, K., Skjærbæk, C., Fedorova, T. D., Okkels, N., Schaeffer, E., Bonkat, S. K., Geday, J., Otto, M., Sommerauer, M., Danielsen, E. H., Bech, E., Kraft, J., Munk, O. L., Hansen, S. D., Pavese, N., Göder, R., Brooks, D. J., Berg, D., ... Borghammer, P. (2020). Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain : a journal of neurology*, 143(10), 3077–3088. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa238>
- Ibarretxe-Bilbao, N., Ramírez-Ruiz, B., Tolosa, E., Martí, M. J., Valldeoriola, F., Bargalló, N., & Junqué, C. (2008). Hippocampal head atrophy predominance in Parkinson's disease with hallucinations and with dementia. *Journal of neurology*, 255(9), 1324–1331. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0885-8>
- Iranzo, A., Isetta, V., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Navajas, D., Farre, R., & Santamaria, J. (2010). Electroencephalographic slowing heralds mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep medicine*, 11(6), 534–539. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.03.006>
- Iranzo, A., Fernández-Arcos, A., Tolosa, E., Serradell, M., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Gelpi, E., Vilaseca, I., Sánchez-Valle, R., Lladó, A., Gaig, C., & Santamaría, J. (2014). Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PloS one*, 9(2), e89741. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089741>
- Ishii, R., Canuet, L., Aoki, Y., Hata, M., Iwase, M., Ikeda, S., Nishida, K., & Ikeda, M. (2017). Healthy and Pathological Brain Aging: From the Perspective of Oscillations, Functional Connectivity, and Signal Complexity. *Neuropsychobiology*, 75(4), 151–161. <https://doi.org/10.1159/000486870>
- Just, M. K., Gram, H., Theologidis, V., Jensen, P. H., Nilsson, K. P. R., Lindgren, M., Knudsen, K., Borghammer, P., & Van Den Berge, N. (2022). Alpha-Synuclein Strain Variability in Body-First

and Brain-First Synucleinopathies. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 907293.

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.907293>

Kang, S. H., Yoon, I. Y., Lee, S. D., Han, J. W., Kim, T. H., & Kim, K. W. (2013). REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. *Sleep*, 36(8), 1147–1152. <https://doi.org/10.5665/sleep.2874>

Latreille, V., Carrier, J., Gaudet-Fex, B., Rodrigues-Brazète, J., Panisset, M., Chouinard, S., Postuma, R. B., & Gagnon, J. F. (2016). Electroencephalographic prodromal markers of dementia across conscious states in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 139(Pt 4), 1189–1199. <https://doi.org/10.1093/brain/aww018>

Li, G., Chen, Z., Zhou, L., Zhao, A., Niu, M., Li, Y., Luo, N., Kang, W., & Liu, J. (2021). Altered structure and functional connectivity of the central autonomic network in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Journal of sleep research*, 30(3), e13136. <https://doi.org/10.1111/jsr.13136>

Liu, Q., Ganzetti, M., Wenderoth, N., & Mantini, D. (2018). Detecting Large-Scale Brain Networks Using EEG: Impact of Electrode Density, Head Modeling and Source Localization. *Frontiers in neuroinformatics*, 12, 4. <https://doi.org/10.3389/fninf.2018.00004>

Lu, J., Sherman, D., Devor, M., & Saper, C. B. (2006). A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature*, 441(7093), 589–594. <https://doi.org/10.1038/nature04767>

Luppi, P. H., Clément, O., & Fort, P. (2013). Paradoxical (REM) sleep genesis by the brainstem is under hypothalamic control. *Current opinion in neurobiology*, 23(5), 786–792. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.02.006>

- Ma, J. F., Qiao, Y., Gao, X., Liang, L., Liu, X. L., Li, D. H., Tang, H. D., & Chen, S. D. (2017). A community-based study of risk factors for probable rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep medicine*, *30*, 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.027>
- Majo, V. J., Prabhakaran, J., Mann, J. J., & Kumar, J. S. (2013). PET and SPECT tracers for glutamate receptors. *Drug discovery today*, *18*(3-4), 173–184. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.10.004>
- Mano, T., Kinugawa, K., Ozaki, M., Kataoka, H., & Sugie, K. (2022). Neural synchronization analysis of electroencephalography coherence in patients with Parkinson's disease-related mild cognitive impairment. *Clinical parkinsonism & related disorders*, *6*, 100140. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2022.100140>
- Massicotte-Marquez, J., Décary, A., Gagnon, J. F., Vendette, M., Mathieu, A., Postuma, R. B., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2008). Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *70*(15), 1250–1257. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000286943.79593.a6>
- McCarter, S. J., Tippmann-Peikert, M., Sandness, D. J., Flanagan, E. P., Kantarci, K., Boeve, B. F., Silber, M. H., & St Louis, E. K. (2015). Neuroimaging-evident lesional pathology associated with REM sleep behavior disorder. *Sleep medicine*, *16*(12), 1502–1510. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.07.018>
- Meghdadi, A. H., Stevanović Karić, M., McConnell, M., Rupp, G., Richard, C., Hamilton, J., Salat, D., & Berka, C. (2021). Resting state EEG biomarkers of cognitive decline associated with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *PloS one*, *16*(2), e0244180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244180>

- Melzer, T. R., Watts, R., MacAskill, M. R., Pitcher, T. L., Livingston, L., Keenan, R. J., Dalrymple-Alford, J. C., & Anderson, T. J. (2013). White matter microstructure deteriorates across cognitive stages in Parkinson disease. *Neurology*, *80*(20), 1841–1849.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182929f62>
- Miglis, M. G., Adler, C. H., Antelmi, E., Arnaldi, D., Baldelli, L., Boeve, B. F., Cesari, M., Dall'Antonia, I., Diederich, N. J., Doppler, K., Dušek, P., Ferri, R., Gagnon, J. F., Gan-Or, Z., Hermann, W., Högl, B., Hu, M. T., Iranzo, A., Janzen, A., Kuzkina, A., ... Oertel, W. H. (2021). Biomarkers of conversion to  $\alpha$ -synucleinopathy in isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. *The Lancet. Neurology*, *20*(8), 671–684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00176-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00176-9)
- Miyamoto, M., Miyamoto, T., Iwanami, M., Muramatsu, S., Asari, S., Nakano, I., & Hirata, K. (2012). Preclinical substantia nigra dysfunction in rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Sleep medicine*, *13*(1), 102–106. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.03.024>
- Murrell, E., Pham, J. M., Sowa, A. R., Brooks, A. F., Kilbourn, M. R., Scott, P. J. H., & Vasdev, N. (2020). Classics in Neuroimaging: Development of Positron Emission Tomography Tracers for Imaging the GABAergic Pathway. *ACS chemical neuroscience*, *11*(14), 2039–2044.  
<https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00343>
- Nakamura, A., Cuesta, P., Fernández, A., Arahata, Y., Iwata, K., Kuratsubo, I., Bundo, M., Hattori, H., Sakurai, T., Fukuda, K., Washimi, Y., Endo, H., Takeda, A., Diers, K., Bajo, R., Maestú, F., Ito, K., & Kato, T. (2018). Electromagnetic signatures of the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*, *141*(5), 1470–1485.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awy044>

- Newson, J. J., & Thiagarajan, T. C. (2019). EEG Frequency Bands in Psychiatric Disorders: A Review of Resting State Studies. *Frontiers in human neuroscience*, *12*, 521.  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00521>
- Nielsen, T., & Paquette, T. (2007). Dream-associated behaviors affecting pregnant and postpartum women. *Sleep*, *30*(9), 1162–1169. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.9.1162>
- Ohayon, M. M., & Schenck, C. H. (2010). Violent behavior during sleep: prevalence, comorbidity and consequences. *Sleep medicine*, *11*(9), 941–946. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.02.016>
- Olde Dubbelink, K. T., Stoffers, D., Deijen, J. B., Twisk, J. W., Stam, C. J., Hillebrand, A., & Berendse, H. W. (2013). Resting-state functional connectivity as a marker of disease progression in Parkinson's disease: A longitudinal MEG study. *NeuroImage. Clinical*, *2*, 612–619.  
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.04.003>
- Olson, E. J., Boeve, B. F., & Silber, M. H. (2000). Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain : a journal of neurology*, *123* (Pt 2), 331–339. <https://doi.org/10.1093/brain/123.2.331>
- Özbek, Y., Fide, E., & Yener, G. G. (2021). Resting-state EEG alpha/theta power ratio discriminates early-onset Alzheimer's disease from healthy controls. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *132*(9), 2019–2031.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.05.012>
- Park, K. M., Lee, H. J., Lee, B. I., & Kim, S. E. (2019). Alterations of the brain network in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: structural connectivity analysis. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, *23*(2), 587–593. <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1737-0>

Peever, J., Luppi, P. H., & Montplaisir, J. (2014). Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends in neurosciences*, 37(5), 279–288.

<https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.02.009>

Peláez Suárez, A. A., Berrillo Batista, S., Pedroso Ibáñez, I., Casabona Fernández, E., Fuentes Campos, M., & Chacón, L. M. (2021). EEG-Derived Functional Connectivity Patterns Associated with Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Behavioral sciences (Basel, Switzerland)*, 11(3), 40. <https://doi.org/10.3390/bs11030040>

Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Desjardins, C., & Montplaisir, J. Y. (2011). Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Annals of neurology*, 69(5), 811–818. <https://doi.org/10.1002/ana.22282>

Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Génier Marchand, D., & Montplaisir, J. Y. (2015). Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology*, 84(11), 1104–1113. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001364>

Postuma, R. B., Iranzo, A., Hu, M., Högl, B., Boeve, B. F., Manni, R., Oertel, W. H., Arnulf, I., Ferini-Strambi, L., Puligheddu, M., Antelmi, E., Cochen De Cock, V., Arnaldi, D., Mollenhauer, B., Videnovic, A., Sonka, K., Jung, K. Y., Kunz, D., Dauvilliers, Y., Provini, F., ... Pelletier, A. (2019). Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain : a journal of neurology*, 142(3), 744–759.

<https://doi.org/10.1093/brain/awz030>

Rahayel, S., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Bedetti, C., Brambati, S., Carrier, J., Monchi, O., Bourgouin, P. A., Gaubert, M., & Gagnon, J. F. (2018). Abnormal Gray Matter Shape, Thickness, and Volume in the Motor Cortico-Subcortical Loop in Idiopathic Rapid Eye

Movement Sleep Behavior Disorder: Association with Clinical and Motor Features. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 28(2), 658–671. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx137>

Reneaux, M., & Gupta, R. (2018). Prefronto-cortical dopamine D1 receptor sensitivity can critically influence working memory maintenance during delayed response tasks. *PLoS one*, 13(5), e0198136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198136>

Roascio, M., Canessa, A., Trò, R., Mattioli, P., Famà, F., Giorgetti, L., Girtler, N., Orso, B., Morbelli, S., Nobili, F., Arnaldi, D., & Arnulfo, G. (2022). Phase and amplitude electroencephalography correlations change with disease progression in people with idiopathic rapid eye-movement sleep behavior disorder. *Sleep*, 45(1), zsab232. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab232>

Rodrigues Brazète, J., Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Bertrand, J. A., Petit, D., & Montplaisir, J. (2016). Electroencephalogram slowing predicts neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurobiology of aging*, 37, 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.007>

Rojas, G. M., Alvarez, C., Montoya, C. E., de la Iglesia-Vayá, M., Cisternas, J. E., & Gálvez, M. (2018). Study of Resting-State Functional Connectivity Networks Using EEG Electrodes Position As Seed. *Frontiers in neuroscience*, 12, 235. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00235>

Roguski, A., Rayment, D., Whone, A. L., Jones, M. W., & Rolinski, M. (2020). A Neurologist's Guide to REM Sleep Behavior Disorder. *Frontiers in neurology*, 11, 610. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00610>

Rolinski, M., Griffanti, L., Piccini, P., Roussakis, A. A., Szewczyk-Krolikowski, K., Menke, R. A., Quinnell, T., Zaiwalla, Z., Klein, J. C., Mackay, C. E., & Hu, M. T. (2016). Basal ganglia dysfunction in idiopathic REM sleep behaviour disorder parallels that in early Parkinson's

disease. *Brain : a journal of neurology*, 139(Pt 8), 2224–2234.

<https://doi.org/10.1093/brain/aww124>

Rosenblum, Y., Shiner, T., Bregman, N., Giladi, N., Maidan, I., Fahoum, F., & Mirelman, A. (2023).

Decreased aperiodic neural activity in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Journal of neurology*, 10.1007/s00415-023-11728-9. Advance online publication.

<https://doi.org/10.1007/s00415-023-11728-9>

Ruffini, G., Ibañez, D., Kroupi, E., Gagnon, J. F., Montplaisir, J., Postuma, R. B., Castellano, M., &

Soria-Frisch, A. (2019). Algorithmic Complexity of EEG for Prognosis of Neurodegeneration in Idiopathic Rapid Eye Movement Behavior Disorder (RBD). *Annals of biomedical*

*engineering*, 47(1), 282–296. <https://doi.org/10.1007/s10439-018-02112-0>

Sasai, T., Matsuura, M., & Inoue, Y. (2013). Electroencephalographic findings related with mild cognitive impairment in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep*, 36(12),

1893–1899. <https://doi.org/10.5665/sleep.3224>

Sateia M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 146(5), 1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>

Scheeringa, R., Petersson, K. M., Kleinschmidt, A., Jensen, O., & Bastiaansen, M. C. (2012). EEG  $\alpha$  power modulation of fMRI resting-state connectivity. *Brain connectivity*, 2(5), 254–264.

<https://doi.org/10.1089/brain.2012.0088>

Schenck, C. H., Boeve, B. F., & Mahowald, M. W. (2013). Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep medicine*, 14(8), 744–748. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.009>

- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., & Mahowald, M. W. (1996). Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology*, *46*(2), 388–393. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.2.388>
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G., & Mahowald, M. W. (1986). Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*, *9*(2), 293–308. <https://doi.org/10.1093/sleep/9.2.293>
- Scherfler, C., Frauscher, B., Schocke, M., Iranzo, A., Gschliesser, V., Seppi, K., Santamaria, J., Tolosa, E., Högl, B., Poewe, W., & SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) Group (2011). White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Annals of neurology*, *69*(2), 400–407. <https://doi.org/10.1002/ana.22245>
- Schneider, B., Szalárdy, O., Ujma, P. P., Simor, P., Gombos, F., Kovács, I., Dresler, M., & Bódizs, R. (2022). Scale-free and oscillatory spectral measures of sleep stages in humans. *Frontiers in neuroinformatics*, *16*, 989262. <https://doi.org/10.3389/fninf.2022.989262>
- Snipes, S., Krugliakova, E., Meier, E., & Huber, R. (2022). The Theta Paradox: 4-8 Hz EEG Oscillations Reflect Both Sleep Pressure and Cognitive Control. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *42*(45), 8569–8586. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1063-22.2022>
- St Louis, E. K., & Boeve, B. F. (2017). REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. *Mayo Clinic proceedings*, *92*(11), 1723–1736. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.09.007>
- Stylianou, O., Kaposzta, Z., Czoch, A., Stefanovski, L., Yabluchanskiy, A., Racz, F. S., Ritter, P., et al. (2022). Scale-Free Functional Brain Networks Exhibit Increased Connectivity, Are More

Integrated and Less Segregated in Patients with Parkinson's Disease following Dopaminergic Treatment. *Fractal and Fractional*, 6(12), 737. MDPI AG. Retrieved from

<http://dx.doi.org/10.3390/fractalfract6120737>

Tang, S., Wang, Y., Liu, Y., Chau, S. W., Chan, J. W., Chu, W. C., Abrigo, J. M., Mok, V. C., & Wing, Y. K. (2022). Large-scale network dysfunction in  $\alpha$ -Synucleinopathy: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *EBioMedicine*, 77, 103915.

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103915>

Terzaghi, M., Zucchella, C., Rustioni, V., Sinforiani, E., & Manni, R. (2013). Cognitive performances and mild cognitive impairment in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: results of a longitudinal follow-up study. *Sleep*, 36(10), 1527–1532. <https://doi.org/10.5665/sleep.3050>

Voytek, B., Kramer, M. A., Case, J., Lepage, K. Q., Tempesta, Z. R., Knight, R. T., & Gazzaley, A. (2015). Age-Related Changes in 1/f Neural Electrophysiological Noise. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(38), 13257–13265.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2332-14.2015>

Walker, L., Stefanis, L., & Attems, J. (2019). Clinical and neuropathological differences between Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies - current issues and future directions. *Journal of neurochemistry*, 150(5), 467–474.

<https://doi.org/10.1111/jnc.14698>

Wang, C., Chen, F., Li, Y., & Liu, J. (2022). Possible predictors of phenoconversion in isolated REM sleep behaviour disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 93(4), 395–403. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328062>

Wiesman, A. I., Hansen, J. Y., Misic, B., Baillet, S., PREVENT-AD Research Group, & Quebec Parkinson Network (2023). Neurophysiological brain-fingerprints of motor and cognitive decline

in Parkinson's disease. *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 2023.02.03.23285441.  
<https://doi.org/10.1101/2023.02.03.23285441>

Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain : a journal of neurology*, 130(Pt 7), 1787–1798. <https://doi.org/10.1093/brain/awm111>

Winkelman, J. W., & James, L. (2004). Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep*, 27(2), 317–321. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.2.317>

Wong, J. C., Li, J., Pavlova, M., Chen, S., Wu, A., Wu, S., & Gao, X. (2016). Risk factors for probable REM sleep behavior disorder: A community-based study. *Neurology*, 86(14), 1306–1312. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002414>

Yassine, S., Gschwandtner, U., Auffret, M., Achard, S., Verin, M., Fuhr, P., & Hassan, M. (2022). Functional Brain Dysconnectivity in Parkinson's Disease: A 5-Year Longitudinal Study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 37(7), 1444–1453. <https://doi.org/10.1002/mds.29026>

Youn, S., Kim, T., Yoon, I. Y., Jeong, J., Kim, H. Y., Han, J. W., Kim, J. M., & Kim, K. W. (2016). Progression of cognitive impairments in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 87(8), 890–896. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311437>

Zhang, Y., & Burock, M. A. (2020). Diffusion Tensor Imaging in Parkinson's Disease and Parkinsonian Syndrome: A Systematic Review. *Frontiers in neurology*, 11, 531993. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.531993>