

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

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

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

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

**NOTICE**

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

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

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

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

Université de Montréal

Étude de l'EEG quantifié au cours du sommeil paradoxal dans le trouble du spectre  
autistique

par  
Christianne Bolduc

Département de psychologie  
Faculté des arts et sciences.

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Philosophia Doctor (Ph.D.)  
en psychologie recherche et intervention  
option neuropsychologie clinique

Août 2008

© Christianne Bolduc, 2008



**Université de Montréal  
Faculté des études supérieures**

**Cette thèse intitulée :  
Étude de l'EEG quantifié au cours du sommeil paradoxal dans le trouble du spectre  
autistique**

**présentée par :  
Christianne Bolduc**

**a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :**

**Dre. Boutheina Jemel  
Président-rapporteur**

**Dr. Roger Godbout  
Directeur de recherche**

**Dr. Emmanuel Stip  
Membre du jury**

**Dre. Celyne H. Bastien  
Examinatrice externe**

---

**Représentant du doyen de la FES**

## Sommaire

Il est désormais reconnu que les troubles du spectre autistique (TSA), comprenant l'autisme et le syndrome d'Asperger, sont des états pouvant aisément être explicables par des atypies cérébrales qui impliquent plus particulièrement les régions antérieures et postérieures du cerveau. Les recherches les plus récentes, plutôt que de tenter de trouver une origine organique unique au TSA, s'attardent à investiguer le fonctionnement cérébral de ces personnes en caractérisant la qualité des interactions que certaines régions cérébrales entretiennent ou en déterminant le patron que prend l'activation corticale au cours de l'exécution de certaines épreuves.

Dans cette thèse, nous avons pour notre part effectué l'analyse quantifiée de l'électroencéphalographie (EEG) en sommeil paradoxal (SP), qui est une des méthodes privilégiées pour l'analyse fonctionnelle de l'activité corticale. En effet, lorsqu'elle est enregistrée au cours du SP, l'activation de l'EEG se fait essentiellement de façon endogène, le cerveau n'étant à peu près pas influencé par les informations sensorielles extérieures. L'EEG en SP est donc le reflet de l'activité neuronale spontanée et endogène de la boucle thalamo-corticale. L'enregistrement a été fait sur tout le cortex, mais en portant une attention particulière à la répartition antéro-postérieure de l'activité, ainsi qu'à la répartition interhémisphérique. Cette thèse avait pour objectif de cartographier la puissance cérébrale spectrale ainsi que de caractériser le patron qu'adopte la distribution de l'énergie corticale chez une population d'individus au développement typique et de le comparer à un groupe TSA, chez qui on suspecte une distribution particulière de cette énergie. Le patron de distribution a été investigué à partir d'analyses de ratios, c'est-à-dire le rapport d'activité EEG entre certaines électrodes ou régions proximales (c.-à-d. adjacentes) et distales (c.-à-d. éloignées) du cerveau.

Nous avons répondu à ces objectifs à travers deux études. La première a mis en évidence que les adultes TSA, lorsqu'on les compare à des adultes au développement typique, présentent à l'EEG au cours du SP une puissance spectrale moindre et

distribuée de façon plus diffuse. Ces résultats ont été remarqués pour l'ensemble des bandes de fréquence étudiées, c'est-à-dire Delta (0,75-3,75 Hz), Thêta (4,0-7,75), Alpha (8,0-12,75 Hz), Bêta (13,0-19,75 Hz) et la bande de fréquence totale (0,75-19,75 Hz). Cette atténuation de la puissance s'est objectivée au niveau des régions postérieures du cerveau (occipitales et temporo-pariétales) mais non au niveau des régions antérieures. Le deuxième article a montré que les personnes TSA ne présentent pas la polarité postérieure retrouvée dans le groupe de comparaison mais qu'ils présentent une latéralisation gauche qui n'a pas été découverte chez les sujets témoins.

Ces résultats concordent avec les données neuroanatomiques et cliniques qui suggèrent l'existence, chez les personnes TSA, d'un défaut de la hiérarchisation du traitement de l'information. En effet, les études montrent que le cerveau des personnes TSA se développerait de façon à ce que, d'une part, certaines informations soient traitées « à outrance » à l'intérieur d'une même région cérébrale et que, d'autre part, l'information voyage de façon peu structurée, voire diffuse, entre différentes régions corticales. Nous concluons donc que l'activité corticale des personnes TSA présente au cours du SP un phénomène de réallocation de l'énergie corticale qui diffère quantitativement et qualitativement de celle des individus au développement typique.

**Mots clés : autisme, asperger, électroencéphalographie, hiérarchisation, latéralisation, réallocation**

## **Abstract**

It is now clear that the autistic spectrum disorder (ASD), including autism and Asperger syndrome, is a state easily explainable by cerebral atypicalities which more particularly involve the anterior and posterior areas of the brain. Rather than trying to find a single organic origin, most recent research efforts are investigating the cerebral functioning of persons with ASD by determining cortical activation patterns during performance tests or by characterizing the quality of interactions between cerebral areas.

In this thesis, we quantified the electroencephalography (EEG) during Rapid-eye movement (REM) sleep, in order to undertake the functional analysis of cortical activity in persons with ASD. Indeed, the EEG during REM sleep is primarily driven by endogenous neural forces because the brain is almost completely isolated from external sensory information. REM sleep EEG thus reflects the spontaneous and endogenous activity of the thalamo-cortical neuronal loop. The aim of this thesis is to chart the spontaneous EEG activity in persons with ASD using spectral analysis techniques, characterize the distribution pattern of EEG energy across cortical recording sites and compare the results to a control group.

The results are presented in two articles. The first shows that, compared to the control group, the absolute REM sleep EEG values of adults with ASD are lower and distributed more diffusely across all frequency bands studied (Delta, Theta, Alpha, Beta) and total frequency band. This was found to be particularly significant in posterior recording areas (occipital and temporo-parietal) but not in anterior areas. In the second article we quantified the relative distribution of EEG activity by calculating voltage ratios between anterior and posterior recording sites as well as between left and right recording sites. We found that the REM sleep EEG of adults with ASD do not show a posterior bias like the comparison group do while they display a left lateralization that was not found in the comparison group.

These results support neuroanatomical and clinical data suggesting an atypical hierarchy of information processing in ASD. Indeed, studies show that the brain of persons with ASD would develop in such a way that information is overprocessed within cerebral areas while it would be transmitted in a less structured or diffused way between cortical areas. We conclude that, during REM sleep, cortical activity of persons with ASD sustains a reallocation phenomenon that differs quantitatively and qualitatively from that of typically developing individuals.

**Keywords : autism, asperger syndrom, electroencephalography, hierarchisation, lateralization, reallocation**

## Table des matières

PAGE D'IDENTIFICATION DU JURY .....	II
SOMMAIRE .....	III
ABSTRACT .....	V
TABLE DES MATIERES .....	VII
Liste des tableaux.....	XII
Liste des figures.....	XIV
Liste des sigles et abréviations .....	XV
REMERCIEMENTS .....	XVII
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
1. POSITION DU PROBLÈME.....	2
2. L'AUTISME .....	3
2.1 Définition et prévalence .....	3
2.2 Atypies neuroanatomiques et cliniques dans le TSA .....	4
2.2.1 Généralités.....	4
2.2.2 Atypies neuroanatomiques générales .....	5
2.2.2.1 Le cortex.....	5
2.2.2.2 La matière blanche .....	6
2.2.2.3 Le corps calleux .....	7
2.2.2.4 Les cellules gliales.....	8
2.2.3. Atypies neuroanatomiques spécifiques .....	9
2.2.3.1 Les régions cérébrales antérieures.....	9
2.2.3.2 Les régions cérébrales postérieures .....	11
3. LA LATÉRALISATION CÉRÉBRALE .....	14



4. ÉLECTROPHYSIOLOGIE .....	16
4.1. Boucle thalamo-corticale et genèse de l'EEG .....	16
4.2. Analyse de l'EEG .....	17
5. SOMMEIL .....	19
5.1. Description générale de l'organisation du sommeil .....	19
5.2. Description du SP .....	21
5.3. Topographie de l'activité EEG au cours du SP .....	22
<b>BUTS ET HYPOTHÈSES .....</b>	<b>24</b>
6. OBJECTIFS GÉNÉRAUX.....	25
6.1. Étude de la puissance spectrale corticale au cours du SP.....	25
6.2. Étude de la distribution de l'activité corticale au cours du SP .....	25
<b>MÉTHODOLOGIE .....</b>	<b>27</b>
7.1 Sélection des sujets.....	28
7.1.1 Groupe clinique.....	28
7.1.2 Groupe de comparaison .....	28
7.2 Procédures expérimentales .....	29
7.2.1. Enregistrement du sommeil .....	29
7.2.2. Analyse des données .....	31
7.3. Traitement statistique .....	31
7.4 Aspects déontologiques .....	32
<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>33</b>
ARTICLE 1: Topography of EEG activity During REM Sleep In Adults With Autism.....	35
1. Abstract.....	36
2. Introduction .....	37
3. Methods .....	40
3.1 Subjects .....	40

3.2 Sleep recording .....	41
3.3 EEG recordings and analysis .....	42
4. Statistical analyses .....	43
5. Results .....	43
5.1 REM sleep patterns .....	43
5.2 Cephalometry.....	44
5.3 Anterior and posterior EEG activity .....	44
5.4 Central and temporal EEG activity.....	44
6. Discussion.....	45
7. Conclusion.....	48
8. References .....	49
9. Acknowledgments .....	59
10. Tables.....	60

**ARTICLE 2: EVIDENCE FOR ATYPICAL CORTICAL ACTIVITY  
DISTRIBUTION IN HIGH FUNCTIONING AUTISTIC SPECTRUM DISORDER:  
AN EEG STUDY IN REM SLEEP.....67**

1. Abstract.....	69
2. Introduction .....	70
2.1 Sleep studies of EEG activity .....	72
2.2 Aim of the study .....	73
3. Methods .....	73
3.1 Subjects.....	73
3.2 Sleep recording .....	74
3.3 EEG recordings and analysis .....	75
4. Statistical analyses.....	76
4.1 Intrahemispheric analyses.....	76
4.2 Interhemispheric analyses.....	77
5. Results .....	77
5.1 Intrahemispheric analyses.....	77
5.2 Interhemispheric analyses.....	79
6. Discussion.....	79

- 7. Tables.....	83
8. References .....	93
<b>DISCUSSION GÉNÉRALE .....</b>	<b>98</b>
8. RETOUR SUR LES RÉSULTATS .....	99
8.1. Étude de la puissance spectrale corticale au cours du SP .....	99
8.2 Étude de la distribution de l'activité corticale au cours du SP.....	100
9. EXPLICATION DES RÉSULTATS .....	101
9.1 Les bandes de fréquences .....	101
9.1.1 Bandes Bêta et Thêta.....	101
9.1.2. Bandes Delta et totale.....	102
9.1.2. Bande Alpha.....	104
9.2 Explications ayant une assise neuroanatomique .....	104
9.2.1 Excitation et inhibition, le jeu des balances .....	104
9.2.2 La communication cérébrale atypique .....	106
9.2.2.1 Les hypothèses d'ordre développementale.....	106
9.2.2.2 L'implication du corps calleux.....	108
10. EEG DE VEILLE vs EEG DE SOMMEIL.....	109
11.CONCLUSION .....	110
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>113</b>

<b>APPENDICE.....</b>	<b>XVIII</b>
Apport des auteurs.....	XIX
Montage EEG complet.....	XX
Tableau complet des données de l'article 2.....	XI
Article Hemispheric lateralization of the EEG during wakefulness and REM sleep in young healthy adults.....	XXXIV
Autorisation des coauteurs.....	XXXVIII

## Liste des tableaux

### Article 1

#### Tableau 1

Characteristics of the participants recorded in the sleep laboratory.....60

#### Tableau 2

REM sleep characteristics in the ASD and control groups .....61

#### Tableau 3

Cephalometric parameter .....62

#### Tableau 4

Statistical comparisons of REM sleep EEG activity in ASD and control participants,  
for regions of interest ..... 63

#### Tableau 5

Statistical comparisons of REM sleep EEG activity in ASD and control participants,  
complementary analysis ..... 65

### Article 2

#### Tableau 1

Characteristics of the participants recorded in the sleep laboratory.....83

#### Tableau 2

Sleep parameters ..... 83

#### Tableau 3

ANOVA 2 X2..... 84

Tableau 4

Differences of the means for anterior and posterior regions, within each group, for frequency bands of interest, using T-test.....85

Tableau 5

Differences of the means of electrodes within posterior region, for total frequency band.....85

Tableau 6

Proximal and distal ratio analysis, for frequency bands with significant results, between groups, using T-test for independent groups..... 86

Tableau 7

Proximal and distal ratio analysis different from the equilibrium, for ASD group, using T-test for single mean..... 88

Tableau 8

Proximal and distal ratio analysis different from the equilibrium, for CTL group, using T-test for single mean..... 90

Tableau 9

Interhemispheric ratio analysis, for each frequency bands, using T-test for single mean and T-test for independent groups. Significant results only..... 92

## Liste des figures

### Introduction :

Figure 1. Genèse de l'EEG.....17

### Article 1 :

Figure 1. Pooled significant differences in REM sleep EEG activity between participants with autism (ASD) and the control group (Ctl), for each frequency bands and each recording sites analyzed.....66

## Liste des sigles et abréviations

### Texte français

ADI-R:	<i>Autism Diagnosis Interview revised</i>
ADOS-G:	<i>Autism Diagnosis Observation Schedule</i>
DSM-IV:	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4<sup>ème</sup> édition</i>
EEG :	Électroencéphalographie
EEGq :	Électroencéphalographie quantifiée
EMG :	Électromyogramme
EOG :	Électrooculogramme
EPF :	<i>Enhanced perceptual functioning</i>
GABA :	Acide gamma-aminobutyrique
Hz :	Hertz
$\mu V^2$ :	Microvolt carré
MOR :	Mouvements oculaires rapides
QI :	Quotient intellectuel
SA :	Syndrome d'Asperger
SP :	Sommeil paradoxal
TEP :	Tomographie par émission de positons
TSA :	Troubles du spectre autistique
WAIS-III :	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale- 3<sup>ème</sup> édition</i>



## Liste des sigles et abréviations

### Texte anglais

ADI-R :	Autism Diagnostic Interview-Revised
AS :	Asperger Syndrome
ASD :	Autistic Spectrum Disorders
DSM-IV :	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4 <sup>th</sup> Edition
EEG :	Electroencephalography
EMG :	Electromyogram
EOG :	Electrooculogram
fMRI:	Functional magnetic resonance imaging
GABA :	Gamma-aminobutyric acid
Hz:	Hertz
HFA :	High-Functioning Autism
IQ :	Intelligence quotient
MRI:	Magnetic resonance imaging
µv:	Microvolts
REM :	Rapid eye movements
SD :	Standard deviation

## Remerciements

### Un grand merci...

À mon directeur de thèse, Roger Godbout, pour avoir partagé avec moi son immense talent pour la recherche et pour la vie.

À toute l'équipe du laboratoire du sommeil (Anne-Marie, Marc-André, Élyse, Félix et Marie-Josée, merci d'avoir rendu tout ça plus léger !) et de la clinique de l'autisme de l'hôpital Rivière des Prairies.

À tous les participants qui ont donné de leur temps et de leur énergie pour nous aider.

À mes parents, Ghyslaine et Normand, qui m'ont transmis un peu de leur inépuisable soif d'apprendre et leur goût pour le bonheur.

À ma grand-mère, Louise, pour m'avoir aimée au moins autant que le parti Libéral, la musique, le baseball et grand-papa.

À ma famille, Louise, Marc, Marianne, Martin, Bobby et les enfants, merci d'y avoir cru avec moi.

À mes amis, Marie-Pierre et François, Pinou, Marie-Ève, Caro, Annie, Anne-Marie, Isa, Jackie et Karina. Merci pour tout, et bien plus encore !

Merci à Marie-Ange Pongis-Khandjian et Natali Sanlian, j'espère qu'elles savent à quel point elles sont toujours là.

Enfin, merci à Xavier Moreel pour son amour, son humour et son soutien.

Moi, mon pays c'est toi.

## **Introduction**

## 1. Position du problème

Il est désormais reconnu dans la littérature scientifique que les troubles du spectre autistique (TSA), comprenant l'autisme et le syndrome d'Asperger (SA), sont des états pouvant aisément être explicables par des atypies cérébrales. Des différences de toutes sortes, mais plus particulièrement au niveau des pôles antérieurs et postérieurs du cerveau, ont d'ailleurs été notées par plusieurs études neuropsychologiques, ainsi que d'imagerie anatomique et fonctionnelle. Les recherches les plus récentes s'attardent désormais à investiguer le fonctionnement cérébral des personnes appartenant au TSA en cherchant à caractériser la qualité des interactions que certaines régions cérébrales entretiennent entre elles. Ce questionnement peut être compris à travers le concept de la réallocation corticale. Celui-ci réfère à l'activation privilégiée de régions cérébrales dans l'autisme qui sont différentes de chez les typiques. Il semblerait que l'organisation cérébrale atypique du TSA prendrait forme lors des tous premiers stades du développement du cerveau et qu'il en résulterait une allocation des ressources qui différencierait selon que l'on a un développement typique ou de style autistique.

Une des méthodes privilégiées pour l'analyse fonctionnelle de l'activité corticale est l'électroencéphalographie (EEG). Lorsqu'elle est enregistrée au cours du sommeil paradoxal (SP), l'activation de l'EEG, bien qu'elle puisse aussi se faire de façon exogène, se fait principalement de façon endogène, le cerveau n'étant à peu près pas influencé par les informations sensorielles extérieures. L'EEG en SP est donc le reflet de l'activité neuronale spontanée et endogène de la boucle thalamo-corticale.

Dans ce projet, nous ferons donc l'analyse quantifiée de l'EEG en SP sur tout le scalp, mais en portant une attention particulière à la répartition antéro-postérieure de l'activité, ainsi qu'à la répartition interhémisphérique. Ceci sera effectué auprès de personnes appartenant au TSA ainsi qu'un groupe de comparaison au développement typique. Ces études visent plus précisément à cartographier la puissance cérébrale spectrale ainsi qu'à caractériser le patron qu'adopte la distribution de l'énergie corticale chez une population d'individus au développement typique et de le

comparer à un groupe TSA, chez qui on suspecte une distribution particulière de l'énergie corticale.

## **2. L'autisme**

### **2.1 Définition et prévalence**

L'autisme s'inscrit dans la catégorie des troubles envahissants du développement, qui comprend aussi le syndrome de Rett, le trouble désintégratif de l'enfance, le trouble envahissant du développement non spécifié et le syndrome d'Asperger (SA) (APA, 2000). L'autisme est caractérisé par la présence d'intérêts restreints et stéréotypés ainsi que par des lacunes sévères et permanentes qui touchent trois sphères : la communication verbale et non-verbale, les interactions sociales et les intérêts, qui prennent un aspect restreint et stéréotypé. L'apparition des premiers symptômes survient en bas âge et ils doivent débiter avant la deuxième année de vie. La prévalence de l'autisme est estimée à 1 pour 1000 (Fombonne, 2003). L'évaluation psychiatrique et neuropsychologique permettent de classer les personnes autistes en deux catégories sur le plan intellectuel. Les autistes de bas niveau ont un quotient intellectuel (QI) inférieur à 70 sur les échelles d'intelligence standardisées et présentent une déficience intellectuelle alors que les autistes de haut niveau possèdent un QI supérieur à 70. La répartition des personnes TSA à travers ces groupes se fait de façon équivalente (Chakrabarti et al., 2001, Fombonne et al., 2004).

Le SA est caractérisé par les mêmes symptômes que l'autisme, hormis une absence de délai d'acquisition des habiletés langagières et un QI toujours normal. Sa prévalence est estimée à 2,5 sur 10 000 (Fombonne, 2003). Il est désormais reconnu que l'autisme de haut niveau et le SA font partie d'un même syndrome, le TSA, bien que certains auteurs aient proposé l'existence d'une hiérarchie de sévérité entre les deux (pour une revue de la question, voir Volkmar et al., 2004).

La présente thèse s'intéressera spécifiquement à la sous-population des TSA de haut niveau qui ne présente pas de comorbidité, notamment avec l'épilepsie. En effet, cette

dernière est remarquée chez 10 à 35% de la population TSA (Steffenburg, 1996), ce qui peut teinter les résultats à l'EEG (Jambaqué et al., 1998). En outre, il a été montré que la déficience intellectuelle pouvait, à elle seule, modifier le patron EEG à l'éveil (Drake, 1991; Munoz-Ruata et al., 2000) et en sommeil (Shibagaki et al., 1982; Grubar, 1983; Stores, 1992). Les personnes TSA ont aussi une comorbidité reconnue avec les troubles anxieux et dépressifs, les troubles obsessionnels-compulsifs ainsi que le trouble déficitaire de l'attention, qui sont toutes des conditions reconnues pour influencer le sommeil et l'EEG (pour une revue de la question, voir Bagary, 2006). Ces conditions constitueront donc un critère d'exclusion au recrutement.

## **2.2 Atypies neuroanatomiques et cliniques dans le TSA**

### **2.2.1 Généralités**

Lorsque Leo Kanner a décrit le trouble autistique pour la première fois en 1943, il l'a attribué à une carence dans les soins affectifs des parents envers leur enfant. Les patients qu'il a vus à l'université Johns Hopkins et qu'il a décrits comme autistes avaient, selon lui, un «bon potentiel cognitif» et provenaient de familles «intelligentes, mais froides». L'avènement des techniques d'imagerie cérébrale, d'électrophysiologie et de génétique ont contribué à changer peu à peu cette façon de concevoir l'étiologie de l'autisme.

Plusieurs auteurs (entre autres Hendren et al., 2000; Eliez et al., 2000; Boddaert, 2002; Volkmar, 2004) ont fait des revues de littérature exhaustives de l'état des connaissances actuelles sur l'imagerie et l'autisme. Tous s'entendent pour dire que l'ensemble des résultats semble disparate et plutôt inconsistant, probablement à cause du fait que les études ont regroupé à la fois des populations d'adultes et d'enfants, autant de haut que de bas niveau. Toutefois, les résultats d'imagerie confirment qu'il existe bel et bien des différences significatives entre les autistes et les personnes au développement typique, suggérant un trouble de développement du système nerveux central touchant un grand nombre de structures. D'autres types d'études, par exemple les études *post-mortem* et l'immunocytochimie, ont permis d'apporter un éclairage

fort intéressant sur les différences qui existent au niveau anatomique entre les cerveaux des personnes TSA et typiques. Nous nous attarderons dans un premier temps à décrire certaines découvertes anatomiques qui sont, selon nous, susceptibles d'apporter un éclairage sur les soubassements neuroanatomiques qui peuvent influencer la qualité des interactions entre les régions cérébrales ou qui peuvent modifier le signal EEG. Par la suite, cette thèse s'attardera plus spécifiquement aux atypies anatomiques, ainsi qu'à leur corrélat fonctionnel, retrouvés chez les personnes TSA dans les régions antérieures (défini ici comme étant le premier tiers du cerveau) et postérieures (les deuxième et troisième tiers).

## **2.2.2. Atypies neuroanatomiques générales**

### **2.2.2.1. Le cortex**

Plusieurs études ont confirmé que des atypies dans la croissance du cerveau pouvaient avoir un impact sur le développement microstructural du cortex (pour une revue de la question, voir Casanova et al., 2006). Or, des études récentes suggèrent que durant les premières années de vie des TSA, il s'opère un développement excessif du cortex, qui est suivi par une cessation prématurée de la croissance cérébrale, particulièrement dans les régions antérieures, reconnues pour traiter les stimulus complexes (pour une revue de la question, voir Courchesne et Pierce, 2005). Cette alternance rapide au cours d'une telle phase de développement semble avoir un impact au niveau des microstructures cérébrales. Notamment, Kemper et Bauman (1998) ont remarqué une diminution de la taille des neurones, accompagnée d'une augmentation de la densité neuronale dans les régions antérieures du cortex des personnes TSA. Cette révélation a été confirmée par Casanova et ses collaborateurs (2002b, 2006), qui ont précisé que la densité neuronale des pôles antérieurs du cortex des TSA excédait en fait de 23% celle du groupe témoin. D'autres études *post-mortem* ont mis en évidence des atypies au niveau de l'organisation des minicolonnes corticales chez les TSA. En effet, il a été observé que dans les régions frontales, les minicolonnes étaient plus étroites et que les neurones étaient de taille réduite (Buxhoeveden et al., 2006). Ces trouvailles ont été entérinées par Casanova et son

équipe (2002a, 2006) qui ont mis en évidence que ces minicolonnes étaient plus étroites, plus nombreuses et comprenaient un neuropil plus épars.

Dans ce contexte, il est permis de croire qu'un développement atypique des cellules neuronales puisse modifier certains paramètres de l'activité cérébrale, captée par l'EEG (Kandel, 2000).

#### **2.2.2.2 La matière blanche**

Le développement de la matière blanche chez la population TSA semble suivre sensiblement le même patron que celui de la formation du cortex cérébral. En effet, des études ont montré que les enfants TSA ont, de l'âge de 2 à 6 ans, un volume atypiquement élevé de la matière blanche comparativement aux enfants du groupe contrôle et que cette augmentation serait de l'ordre de 18%. Entre l'âge de 6 et 16 ans, le volume de la matière blanche cérébrale n'augmentera que de 10% chez les individus TSA, alors qu'il subira une augmentation de l'ordre de 59% chez les individus au développement typique (Courchesne et al., 2001; Waiter et al., 2005). Courchesne et son équipe proposent que ce décours atypique puisse entraîner, de façon durable, un processus de connexion inhabituel entre les neurones ou encore de la densité des cellules neuronales, de celle des cellules gliales ou de la myéline. Dans une autre étude, Barnea-Goraly et al. (2004) ont montré une réduction générale de la matière blanche chez les adolescents TSA dans la région du corps calleux, des régions frontales bilatérales ainsi que la région temporale et occipitale gauche. Une étude récente (Keller et al., 2007) s'est penchée sur les caractéristiques de la transformation de la matière blanche chez les personnes TSA, de l'enfance à l'âge adulte, à l'aide de la technique d'anisotropie fractionnée. Les auteurs ont constaté que la diminution du volume de la matière blanche retrouvée dans certaines parties postérieures du corps calleux et de la capsule interne droite persiste jusqu'à l'âge adulte. Or, il est désormais connu que les régions postérieures du corps calleux permettent entre autres le transfert interhémisphérique des informations entre les régions frontales et pariétales du cortex et que celles passant par le genou du corps calleux servent, notamment, au partage des informations entre les lobes frontaux



gauche et droit (Huang et al., 2005). La capsule interne, pour sa part, est un carrefour de différents faisceaux et fibres assurant le lien interhémisphérique pour la presque totalité du cerveau.

Il est de ce fait suggéré que la diminution du volume de la matière blanche dans ces régions chez les personnes TSA puisse avoir un impact sur la communication cérébrale dans son ensemble, tant inter qu'intrahémisphérique.

### **2.2.2.3 Le corps calleux**

Les études d'imagerie ont confirmé que les personnes atteintes de TSA présentent un corps calleux de taille réduite (Brambilla et al., 2003 pour une revue). Notamment, Egaas et ses collaborateurs (1995) ont mis en évidence que la région postérieure du corps calleux est réduite chez 51 patients autistes, appariés à des contrôles selon l'âge et le sexe. Manes et al. (1999) confirment qu'il existe une réduction de presque toutes les parties du corps calleux autant chez des sujets autistes de bas niveau que chez les contrôles du même niveau intellectuel. Piven et ses collaborateurs (1997) ont démontré, dans une étude comprenant 35 sujets autistes et 36 contrôles appariés selon le sexe, le QI non-verbal et le volume cérébral total, que le groupe autiste présentait une taille significativement réduite du corps (la partie médiane) et des parties postérieures du corps calleux. Alexander et ses collaborateurs (2007) ont récemment suggéré qu'un sous groupe de personnes autistes de haut niveau présentait un corps calleux de taille réduite comparativement à un groupe contrôle apparié pour l'âge, la latéralité manuelle, le niveau intellectuel et le volume cérébral total.

Il est désormais bien connu que le corps calleux permet la collaboration de différentes régions corticales des deux hémisphères dans la réalisation de tâches de nature cognitive. À ce propos, Kana et ses collaborateurs (2006) ont trouvé une corrélation positive entre la taille du corps calleux et la cohérence fonctionnelle entre les régions frontales et pariétales bilatérales chez les personnes TSA, alors que cette corrélation n'a pas été trouvée chez les sujets contrôles.

Ainsi, l'ensemble des données disponibles permettent de penser que les personnes TSA, possédant un corps calleux de taille réduite, pourraient montrer un transfert hémisphérique réduit de l'information.

#### **2.2.2.4 Les cellules gliales**

Des études récentes montrent que les cellules gliales peuvent avoir une contribution importante en modifiant l'activité des neurones (Barres et al., 2000; Araque et al., 1999; Perea et al., 2002). En effet, tout comme les neurones, les membranes des cellules gliales peuvent recevoir (McCarthy, 1997) et relâcher des neurotransmetteurs, comme l'acide gamma-aminobutyrique (GABA : MacVicar et al., 1989) et le glutamate (Araque et al., 2000). Ainsi, les cellules gliales, et spécialement les cellules astrocytaires, jouent un rôle crucial dans le signal EEG, produit par les cellules pyramidales du cortex, en modulant leur potentiel membranaire par le biais de neurotransmetteurs activateurs ou inhibiteurs. De plus, il existe un lien fondamental entre l'intégrité des cellules gliales et l'organisation des couches du cortex, ainsi que la plasticité cérébrale (Fields et al., 2002; Aloisi, 2001).

Les études suggèrent que la microglie, responsable de l'activité immunitaire du système nerveux central, serait chroniquement activée dans le cerveau des personnes TSA, autant au niveau du cortex que de la matière blanche (Vargas et al., 2005). De plus, Mukaetova-Ladinska et ses collaborateurs (2004) ont mis en évidence que la densité des cellules gliales augmentait en fonction de la profondeur des couches du cortex chez les personnes TSA. En effet, au niveau du cortex frontal, la densité des cellules gliales était significativement augmentée dans les couches profondes comparativement aux couches superficielles, ce qui n'était pas le cas pour les personnes au développement typique.

Compte tenu de ces résultats, il est possible de penser que la suractivation des cellules gliales chez les TSA puisse moduler l'activité des neurones pyramidaux du cortex, et ainsi influencer le signal de l'activité EEG (Spencer et al., 1999). De plus, une organisation atypique de ces cellules peut modifier l'organisation neuronale et

l'activité synaptique et contribuer à rendre le fonctionnement cérébral inhabituel (Pardo et al., 2005).

### **2.2.3. Atypies neuroanatomiques spécifiques**

#### **2.2.3.1. Les régions cérébrales antérieures**

##### *Indications anatomiques*

Comme il a été mentionné précédemment, l'organisation des minicolonnes corticales présenterait une configuration inhabituelle chez les personnes TSA dans la région antérieure du cortex (Buxhoeveden et al., 2006 ; Casanova et al., 2002a, 2006). De plus, chez les TSA, le cortex antérieur est reconnu pour avoir une densité neuronale plus grande que celui des personnes typiques (Kemper et al., 1998; Casanova et al., 2002b, 2006). Carper et Courchesne (2000) ont, pour leur part, suggéré que seulement une proportion des personnes TSA présentait un volume du cortex antérieur supérieur à la normale. En fait, ils ont remarqué que la différence inter groupes, lorsque l'on tient compte du volume cérébral total, n'était présente que chez des enfants TSA qui possédaient aussi un cervelet de taille réduite. Ils ont ainsi montré que le volume cortical du lobe frontal de ces enfants TSA entretient une corrélation négative avec le volume cortical de leur cervelet, alors que ce lien n'existe pas chez les enfants au développement typique.

Parallèlement à cette apparente augmentation du volume cortical des régions antérieures, qui se retrouve du moins chez une certaine proportion de la population TSA, on remarque généralement une diminution de l'activité de cette zone. Entre autres, Ohnishi et ses collaborateurs (2000) a mis en évidence une diminution du flux sanguin cérébral dans la partie préfrontale gauche chez des autistes de haut niveau, en condition de repos. Une étude longitudinale (Zilbovicius et al., 1995) menée chez des enfants autistes et normaux a montré un délai de maturation des lobes frontaux des jeunes autistes. Le débit sanguin cérébral des lobes frontaux des autistes correspondait en effet au patron d'hypoperfusion retrouvé chez les enfants normaux plus jeunes. Récemment, Kennedy et ses collaborateurs (2006) ont remarqué que les personnes TSA ne présentaient pas le même patron de désactivation corticale

lorsqu'ils passent d'un état de repos à la réalisation d'une tâche cognitive. En fait, en condition de repos, l'activation métabolique qui est généralement retrouvée chez les personnes typiques, c'est à dire le cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire antérieur rostral et postérieur, ainsi que le precuneus (Gusnard et al., 2001; Ochsner et al., 2005), disparaît lors de l'exécution d'une tâche cognitive. Cette désactivation n'a pas été retrouvée chez le groupe de personnes TSA.

En ce qui concerne l'EEG quantifié (EEGq) Dawson et al., (1995) ont rapporté que, comparativement au groupe contrôle, les sujets autistes démontraient une réduction significative de la puissance des ondes Delta, Thêta et Alpha au repos. Cette différence semblait plus évidente dans les régions frontales et temporales et davantage rapportée dans l'hémisphère gauche que droit.

#### *Corrélat fonctionnel*

Il est bien décrit dans la littérature que les régions antérieures du cerveau, plus précisément les régions fronto-temporales, sont particulièrement impliquées dans les tâches sollicitant les fonctions exécutives (Botez et al., 2005). Celles-ci entrent en jeu lorsqu'une personne doit ajuster ses comportements en fonction de contraintes extérieures ou lorsqu'elle est confrontée à une tâche nouvelle ou complexe. Typiquement, elles incluent notamment les capacités de jugement, de planification, d'inhibition, de flexibilité mentale et d'auto-contrôle. Il y a quelques années, les recherches, se basant sur la prémisse que les personnes TSA présentaient des anomalies de régions antérieures du cerveau, s'attardaient surtout à définir les tâches exécutives où elles obtenaient des résultats sous les limites normatives. Entre autres, ces études ont souligné des problèmes de persévérations (Huges et al., 1999; Ozonoff et al., 1999) de la capacité de générativité, (Lewis et al., 1995) ou d'alternance de l'attention (Wainwright et al., 1996).

Toutefois, Mottron et ses collaborateurs (1999) ont pu mettre en évidence que les composantes exécutives intactes et déficitaires chez les TSA étaient en grande partie

liées à la complexité de la réponse à donner et le temps alloué pour faire la tâche. Plus récemment, les données probantes, particulièrement les études d'imagerie fonctionnelle, suggèrent qu'il existerait en fait une diminution de la synchronisation entre les régions responsables d'analyser les stimuli complexes (Just et al., 2004; Koshino et al., 2005). Cette hypothèse renvoie à l'idée que, plutôt que de souffrir d'un trouble dysexécutif, les personnes TSA obtiendraient des résultats différents en fonction du niveau de complexité de la tâche et du nombre de régions cérébrales coordonnées qu'elle implique normalement chez les personnes typiques.

### **2.2.3.2 Les régions cérébrales postérieures**

#### *Indications neuranatomiques*

Des études ont mis en évidence des atypies cérébrales dans les régions postérieures du cerveau des personnes TSA. Notamment, des études d'imagerie ont montré un élargissement du cortex dans les régions temporales, pariétales et occipitales (Carper et al., 2002; Piven et al., 1995, 1996), ainsi qu'une augmentation du volume du cortex au niveau du lobe temporal (Waiter et al., 2004; Abell et al., 1999).

Tout comme c'était le cas pour les régions antérieures du cerveau, parallèlement à cette augmentation du volume des régions postérieures on assiste à une apparente réduction de son activité. En effet, au point de vue fonctionnel, les études, effectuées au repos, ont suggéré une hypoactivation temporale bilatérale, en spectroscopie (Mountz et al., 1995; Zilbovicius et al., 2000).

Des atypies du système limbique, celui-ci possédant des interconnexions avec les aires secondaires et tertiaires des lobes temporaux (Amaral et al., 1984), ont aussi été retrouvées. Ces atypies trouvées par des études *post-mortem* (Bauman et al., 1985) incluait des anomalies dans la taille et la densité des neurones du lobe temporal et du système limbique, en particulier de l'amygdale, de l'hippocampe et du cortex enthorinal.

### *Corrélat fonctionnel*

Tout d'abord, plusieurs affections, en particulier la Sclérose Tubéreuse de Bourneville, la cécité ou les dommages cérébraux des régions occipito-temporales, entraînent des dysfonctions de la perception et du traitement visuel comparables à celles des autistes (Mottron et al., 1997). Des personnes ayant subi une atteinte de la région occipito-temporale suite à une ablation de ce lobe (Hoon et al., 1992) ou d'une encéphalite herpétique ayant touché le lobe temporal (Gillberg, 1991) ont conservé des séquelles s'apparentant aux symptômes de l'autisme.

Dans un autre ordre d'idées, tout comme c'était le cas pour la nature des atypies au niveau des fonctions exécutives, les différences retrouvées dans les tâches impliquant préférentiellement les régions postérieures du cerveau ont connu une certaine évolution. Un premier courant d'études a principalement suggéré que les personnes TSA traitaient les informations d'une façon fragmentée, sans intégrer les différentes composantes d'un stimuli en un tout cohérent (Frith, 1989), ce qui a été nommé plus tard la « théorie de la cohérence centrale » (Happé et al., 1996). Cette hypothèse était à l'époque cohérente avec les études qui suggéraient que les personnes TSA privilégiaient un traitement local des stimuli visuels dans l'analyse des visages (Tantam et al., 1989; Miyashita, 1988), dans la reproduction de patrons à l'aide de blocs en trois dimensions retrouvés dans la batterie du WAIS (Shah et al., 1993), et dans des tâches de figures enchevêtrées (Shah et al., 1983). Cette hypothèse fut, quelques années plus tard, remplacée par la théorie du « enhanced perceptual functioning (EPF) » (Mottron et al., 2001) qui suggérait plutôt que les personnes TSA montraient une préférence pour le traitement local des stimuli visuels, bien qu'ils soient aussi capables d'effectuer un traitement global. Cette théorie émettait l'idée que les personnes TSA adoptaient préférentiellement une analyse « de bas niveau » des stimuli, c'est à dire qui requérait l'activation des régions visuelles ou auditives primaires du cerveau (constaté par exemple dans des tâches de détection de sons simples ou de figures simples versus complexes). Cette apparente préférence à utiliser des ressources de bas niveau pour analyser l'environnement, rendue possible grâce à

la participation exceptionnelle des aires primaires, était conjuguée à une diminution de l'efficacité des processus d'analyse de plus haut niveau, c'est à dire qui requérait le concours des aires associatives (secondaires et tertiaires) du cerveau. Autour de cette époque, on considérait aussi généralement que les personnes TSA avaient davantage de facilité à traiter les informations visuelles statiques que celles en mouvement (Gepner et al., 1995 ; Spencer et al., 2000 ; Milne et al., 2002 ; Blake et al., 2003 ; Bertone et al., 2003).

Les résultats récents supportent davantage l'hypothèse d'une hiérarchisation atypique dans le traitement de l'information chez les personnes TSA, du moins dans les modalités visuelles et auditives. Celle-ci tend à se substituer à l'hypothèse d'un sur-fonctionnement doublé d'un sous-fonctionnement de certaines composantes du traitement de l'information, ou même d'une « préférence » dans la façon d'analyser les stimuli. Cette hypothèse met de l'avant l'idée que les personnes TSA éprouvent plutôt une difficulté à exécuter des tâches qui requièrent la coordination de différentes aires du cerveau (voir Mottron et al., 2006 pour une révision en ce sens de la théorie de l'EPF). De plus, Bertone et al. (2005) ont à ce propos démontré que les personnes TSA, contrairement aux idées reçues, n'éprouvent pas un déficit de traitement des informations en mouvement, ni une supériorité du traitement des informations statiques. Ils ont mis en évidence qu'elles présentent plutôt une difficulté de traitement des informations complexes, c'est à dire requérant la participation de plusieurs régions du cerveau. De ce fait, les personnes TSA qu'il a étudiées ont été à même de détecter des stimuli de premier ordre (qui peuvent s'analyser à l'intérieur d'une seule région cérébrale), qu'ils soient en mouvement ou statiques, aussi bien sinon mieux que les contrôles. Toutefois, les stimuli complexes, ou de second ordre (qui requièrent la coordination de différentes régions pour être analysés), ont été moins bien traités par les TSA que les contrôles, ceci autant pour les stimuli statiques que ceux en mouvement.

Il semble donc que les personnes TSA, plutôt qu'un déficit d'une voie en particulier, présentent plutôt un déficit de la complexité, tel que l'avais déjà proposé Minshew (1997).

### **3. La latéralisation cérébrale**

#### *Indications anatomiques*

Comme nous l'avons décrit précédemment, l'ensemble des données disponibles tendent à montrer que les personnes TSA possèdent un corps calleux de taille réduite, ce qui pourrait vraisemblablement entraîner un transfert inter-hémisphérique réduit de l'information. D'ailleurs, différentes études ont contribué à mettre en évidence une atypie de latéralisation chez les TSA, en particulier celles s'attardant aux troubles du langage. Tout d'abord, Herbert et ses collaborateurs (2002) ont effectué une étude d'imagerie cérébrale comparative entre des sujets TSA sans déficience intellectuelle et des individus typiques afin de documenter la répartition du volume cérébral entre les hémisphères, en particulier dans les régions langagières. Ils ont pu mettre en évidence que le patron de répartition du volume cérébral diffère quelque peu chez les sujets TSA. En particulier, les TSA montrent une asymétrie frontale droite et une asymétrie gauche au niveau du gyrus fusiforme temporal postérieur, contrairement aux sujets contrôles qui présentent une asymétrie inverse. Ces résultats ont d'ailleurs été reproduits par une équipe différente (De Fosse et al., 2004).

Dans un autre ordre d'idées, Chugani et ses collaborateurs (1997), en utilisant un précurseur de la sérotonine, démontraient, à l'aide d'une étude de tomographie par émission de positons (TEP), que les personnes autistes synthétisaient plus lentement la sérotonine que les sujets contrôles dans la région frontale, temporale et pariétale gauche, ainsi que dans le thalamus et dans les ganglions de la base. Les auteurs émettent l'hypothèse que cette façon inhabituelle de synthétiser de la sérotonine dans la voie dentatohalamocorticale (reliant le cortex frontal, le thalamus et les noyaux dentelés du cervelet) pourrait contribuer aux troubles de production du langage et d'intégration sensorielle des personnes autistes.



### *Corrélat fonctionnel*

Plusieurs études ont mis en évidence une latéralisation des fonctions cognitives chez les sujets sains, notamment plusieurs études d'imagerie. La latéralisation hémisphérique des différentes fonctions cérébrales prend place au cours des 12 à 27 premières semaines de la vie intra utérine (Mc Cartney et al., 1999). Un développement typique engendre la majorité du temps une implication préférentielle de l'hémisphère gauche pour l'exécution de tâches langagières, par exemple la construction de phrases (Vingerhoets, 1999). L'hémisphère droit, pour sa part, semble préférentiellement sollicité pour l'accomplissement de tâches visuo-spatiales (Annett, 1999; Schmidt et al., 1999; Vingerhoets, 1999). L'utilisation de stratégies cognitives a aussi une influence sur la latéralisation de l'activation corticale des sujets sains. Par exemple, Burbaud et al. (2000) ont suggéré que, au cours d'une tâche de calcul mental, les sujets utilisant une stratégie dite « verbale » présentent une activation marquée de la région dorso-frontale gauche, tandis que les sujets ayant recours à une stratégie « visuelle » montrent une activation plus marquée dans la région inféro-pariétale gauche.

Or, les personnes TSA sont reconnues comme ayant des particularités cognitives qui peuvent être corrélées à des atypies de la latéralisation hémisphérique. En effet, Escalante-Mead et ses collaborateurs (2003) ont montré que les personnes autistes de haut niveau présentent une préférence manuelle plus diffuse que les sujets contrôles, c'est à dire une moins grande préférence pour l'utilisation d'une main par rapport à l'autre. Cette tendance semble davantage marquée chez les individus TSA qui ont un retard de langage. Cette inconsistance dans la dominance manuelle chez les sujets TSA avait déjà été remarquée, en comparaison avec d'autres troubles développementaux (Bryson, 1990; Cornish et al. 1996; Fein, et al., 1984; Soper et al., 1986). Cette atypie de la dominance hémisphérique a aussi été soulevée lors de l'exécution de tâches auditives. Notamment, Flagg et ses collaborateurs (2005) ont soumis des enfants TSA à une épreuve d'écoute passive de stimuli sonores et ont comparé leur index de latéralisation, effectué à l'aide de la magnétoencephalographie, à celui d'enfants au développement typique. Ils ont remarqué que l'activité

préférentielle de l'hémisphère gauche augmente en fonction de l'âge des enfants au développement typique, alors qu'une spécialisation hémisphérique droite augmente en fonction de l'âge chez les enfants TSA.

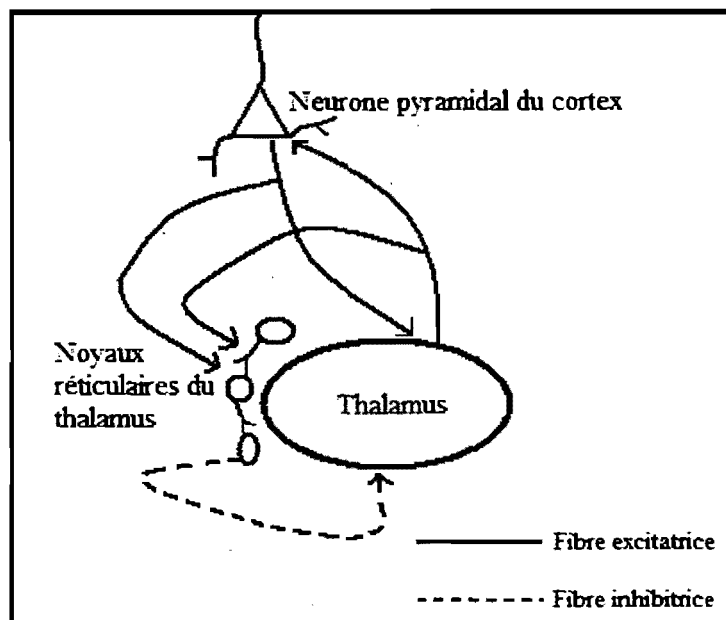
#### **4. Électrophysiologie**

##### **4.1 Boucle thalamo-corticale et genèse de l'EEG**

Le signal EEG provient de la sommation des potentiels de champs corticaux issus des contacts synaptiques entre les terminaisons thalamiques sur les dendrites apicales des neurones pyramidaux du cortex. Ces neurones pyramidaux entretiennent une interaction réciproque avec le thalamus en communiquant via la boucle thalamo-corticale. Celle-ci relie les neurones du thalamus et du cortex en utilisant plusieurs circuits, qui ont tous leur propre rôle à jouer dans l'état de veille ou de sommeil.

La transmission des informations à l'intérieur de cette boucle se fait en plusieurs étapes. Les stimuli provenant du monde extérieur sont d'abord transmis au thalamus à partir des organes sensoriels vers les neurones de la voie ascendante, située dans la partie rostrale de la protubérance. Les diverses informations reçues vont être transmises à différents noyaux du thalamus, en fonction qu'il s'agisse d'un stimuli qui sera analysé par les aires primaires ou associatives du cortex ou encore de façon plus globale. Ces différents noyaux vont donc à leur tour retransmettre l'information vers la ou les régions du cortex les plus appropriées, à savoir les différents cortex primaires ou associatifs ou à l'ensemble du cerveau de façon non spécifique. En même temps, le thalamus envoie aussi un message aux noyaux réticulaires, qui sont des noyaux intrinsèques du thalamus et qui ont pour mission d'exercer, à l'aide du GABA, une inhibition directe sur le thalamus en l'hyperpolarisant temporairement. De son côté le cortex, après réception du message, envoie une réponse au thalamus par l'entremise de deux voies. Une de ces voies est directe et l'autre, indirecte, transmet le message aux noyaux réticulaires du thalamus. Ces noyaux renvoient à leur tour l'information au thalamus, en l'inhibant aussi de cette façon par le biais de cette deuxième voie.

Figure 1 : Genèse de l'EEG



Ainsi, lors de l'endormissement et du sommeil, guidées par les horloges biologiques responsables du cycle veille-sommeil, les cellules GABAergiques du noyau réticulaire du thalamus hyperpolarisent de façon de plus en plus soutenue les cellules thalamocorticales, coupant progressivement le cortex du monde extérieur. Cette hyperpolarisation continue de s'effectuer lors du SP et elle s'accompagne d'une inhibition supplémentaire des cellules corticales par la sérotonine et la noradrénaline, normalement impliquées dans le traitement cortical diurne de l'information.

#### 4.2 Analyse de l'EEG

Une des façons de caractériser l'EEG est d'en quantifier l'activité par l'analyse spectrale, technique qui permet de calculer la puissance de chacune des fréquences qui compose le signal EEG. On obtient ainsi une estimation de l'aire sous la courbe des ondes cérébrales enregistrées, exprimées en microvolt carré ( $\mu V^2$ ), pour chaque bande de fréquence que l'on a définie et qui sont habituellement les suivantes : Delta (0,5 à 4 Hertz), Thêta (4 à 8 Hz), Alpha (8 à 12 Hz) et Bêta (12 à 20 Hz).

La puissance spectrale change notamment en fonction de l'âge des personnes, la condition médicale ou psychiatrique, l'état de vigilance et la médication (pour une revue, voir Hughes et al., 1999). Une étude a d'ailleurs permis de mettre en évidence que les adultes TSA présentent une diminution sélective de la puissance spectrale de la bande de fréquence Bêta au niveau des aires visuelles primaires et associatives au cours du SP et une augmentation de la puissance spectrale de la bande Thêta au niveau frontal gauche à l'éveil (Daoust et al., 2004). Ceci montre qu'il est possible d'obtenir des résultats EEG différents en fonction de divers niveaux de vigilance et en fonction de la condition psychiatrique des individus.

L'analyse quantifiée de l'EEG chez les sujets normaux au cours du SP montre que l'activité Bêta est le reflet le plus fiable de l'activité neuronale (Merica et Blois, 1997). En effet, il existe une corrélation négative entre l'activité Delta et Bêta durant le sommeil lent. De plus, la bande de fréquence Bêta est la seule à ne pas décliner au cours du SP. Ces auteurs proposent en fait que la bande de fréquence Bêta et l'activité neuronale du système activateur du SP (les cellules « REM-ON ») évoluent en même temps et en concluent que la bande de fréquence Bêta reflète directement cette activité.

D'autres études portant sur l'analyse quantifiée du SP chez les sujets normaux ont montré que le sexe et l'âge aurait une influence sur la puissance de certaines bandes de fréquences. Par exemple, les femmes présenteraient une puissance plus élevée que celle des hommes, pour les fréquences allant de 0 à 9 Hz et de 11 à 15Hz (Dijk et al., 1989). De plus, L'activité alpha se rarifierait avec l'âge chez la personne normale, faisant place à une activité thêta (voir Dauvilliers et Billiard, 2004a pour une revue).

Au plan topographique, la diminution de l'activité de basse fréquence, ainsi que celle de l'alpha, se font préférentiellement dans les régions antérieures, suggérant un déplacement de l'activité vers les aires postérieures du cerveau. Toujours au plan topographique, des analyses de ratio ont montré que l'hémisphère droit des sujets normaux était davantage activé que le gauche au cours du SP (Bolduc et al., 2003;

Goldstein et al., 1972). En comparant l'éveil au SP, nous avons mis en évidence que l'activité totale prédominante au niveau préfrontale gauche au cours de l'éveil se déplaçait en frontal droit au cours du SP et que la prédominance de l'activité totale faisait place à celle des activités Theta et Beta. L'activité Delta, pour sa part, était significativement présente au cours des deux états (Bolduc et al., 2003).

## **5. Sommeil**

### **5.1 Description générale de l'organisation du sommeil**

Le sommeil est composé de stades distincts qui surviennent selon un ordre prévisible et périodique. Au cours de l'état de veille vigile, la majorité des neurones émettent des potentiels d'action asynchrones qui se traduisent, chez un individu avec les yeux ouverts, par des ondes de faible amplitude et de haute fréquence nommées Bêta. Elles se caractérisent à l'EEG par des oscillations comprises entre 13 et 30 Hz et ont généralement une amplitude de 25  $\mu$ V, mais celle-ci peut, à l'occasion, être plus élevée. Durant le repos, avec les yeux fermés, on remarque un tracé caractérisé par des ondes Alpha, de 8 à 12 Hz, qui ont une amplitude qui se situe entre 10 et 150  $\mu$ V. Celles-ci disparaissent si l'individu ouvre les yeux ou exécute une tâche cognitive.

Ensuite, à l'assoupissement ou stade 1 du sommeil, l'activité corticale devient plus lente, plus synchronisée et fait place à une prédominance de rythmes compris entre 5 et 7 Hz et d'amplitude variable, nommés Thêta. À l'électro-oculogramme (EOG), on voit alors des mouvements lents des yeux qui roulent lentement sous les paupières et l'électromyogramme (EMG) montre que le tonus musculaire est maintenu. Rapidement, la phase 2 du sommeil survient et est caractérisée à l'EEG par la présence de fuseaux de sommeil et de complexes K. Les fuseaux de sommeil proviennent en fait des décharges rythmiques des neurones réticulaires qui engendrent des hyperpolarisations cycliques des neurones thalamocorticaux, qui produisent à leur tour des bouffées de complexes électriques, nommées fuseaux. 15 à 40 minutes plus tard, l'activité EEG ralentit et s'hypersynchronise, faisant ainsi place à un tracé caractérisé par des ondes Delta, qui ont une fréquence de 4 Hz ou moins et une amplitude variable. Les stades 3 et 4 du sommeil apparaissent en réaction à

l'inhibition croissante de la boucle thalamo-corticale, induite par l'activité de plus en plus libre des neurones GABAergiques et adénosinergiques des noyaux réticulaires du thalamus. Quant aux ondes lentes de grande amplitude produites durant ces stades du sommeil lent, elles résultent de l'hyperpolarisation des cellules pyramidales du néocortex déclenchée par des interneurons GABAergiques locaux, vraisemblablement sous l'influence des neurones préoptiques de l'hypothalamus antérieur. Les neurones thalamiques, dont le potentiel membranaire est alors encore plus négatif que pendant les fuseaux du sommeil, contribueraient aussi à la génération de ces ondes lentes corticales.

Après environ 90 minutes de sommeil lent, la première phase de SP apparaît. L'EEG et les autres paramètres montrent alors un brusque changement. En effet, au cours du SP, l'EEG affiche une activité de faible amplitude et de haute fréquence qui rappelle celle du stade 1 et de l'éveil. À l'EOG, on remarque des mouvements rapides des yeux, provoqués par des décharges d'activité neuronales phasiques qui prennent naissance dans le tegmentum pontin. L'EMG, quant à lui, indique une atonie musculaire. Suite à cette phase de SP, une autre phase de sommeil lent apparaît. Cette séquence de sommeil lent et de SP se répète tout au cours de la nuit grâce à une alternance de systèmes d'inhibition réciproque. L'association d'une période de sommeil lent et d'une période de SP forme un cycle de sommeil. Ces cycles n'ont pas tous une organisation interne identique, mais ont tout de même une durée moyenne de 90 minutes.

Le passage d'un stade à l'autre se fait donc de façon prévisible. Au cours de l'endormissement, on observe une baisse dans la fréquence des décharges des neurones à noradrénaline, à acétylcholine et à sérotonine du système activateur du tronc cérébral. De ce fait, le thalamus devient de moins en moins activé. Parallèlement, l'inhibition sur les noyaux réticulaires du thalamus diminue tout autant et son effet inhibiteur sur les neurones thalamo-corticaux devient ainsi plus présent (Steriade, 1993). En effet, cette levée des influences inhibitrices permet aux neurones réticulaires d'exprimer à nouveau leur activité oscillatoire spontanée. Les potentiels

d'action périodiques qu'émettent alors les neurones « pacemaker » GABAergiques des noyaux réticulaires vont entraîner une hyperpolarisation cyclique des neurones thalamo-corticaux, contribuant ainsi à la génération de l'activité rythmique du thalamus. Celui-ci devient alors de plus en plus insensible aux stimuli de l'environnement, ce qui est le propre des stades profonds du sommeil lent (Pritchard et al., 2002).

Enfin, lors du SP, l'EEG désynchronisé qui caractérise cet état est produit entre autres par une influence cholinergique sur les cellules thalamiques qui empêche l'expression de son activité oscillatoire rythmique par les mêmes mécanismes décrits plus haut pour l'éveil (Kandel, 2000).

## **5.2 Description du SP**

L'activité corticale au cours du SP se fait essentiellement de façon endogène, entre autres puisque le cerveau est moins influencé par les informations sensorielles extérieures (Steriade et al., 1994), en raison d'un blocage de la transmission de l'information sensorielle entre le thalamus et le cortex. Nous émettons l'hypothèse que ce stade devrait être moins contaminé par les facteurs externes et que l'EEG au cours du SP devrait refléter principalement l'activité neuronale spontanée.

À l'EEG, les ondes Delta sont remplacées par des ondes Bêta et on note, tout comme à l'éveil, une perte de la cohérence intra-hémisphérique (Guevara et al., 1995; Werth et al., 1997). On remarque aussi la présence de mouvements oculaires rapides (MOR), ainsi qu'une paralysie des muscles posturaux induite par une hyperpolarisation des motoneurones spinaux. L'analyse spectrale de l'EEG a démontré que l'activité Bêta est celle qui est la plus caractéristique de ce stade. En effet, Merica et al., (1997) ont mis en évidence que l'activité Bêta est celle qui reflète le plus l'activité des neurones « activateurs du SP » (dits « SP-On »), qui sont des neurones actifs sélectivement au cours de ce stade. Les auteurs ont montré que la bande de fréquence Bêta est la seule qui ne diminue pas au cours du SP et que cette

bande est la seule à présenter une relation réciproque avec la bande de fréquence Delta.

Comme il a été expliqué précédemment, le cycle d'alternance entre les phases de SP et de sommeil lent sont d'une durée moyenne de 90 minutes et la portion totale de SP au cours de la nuit varie entre 15 et 20%. Sa première apparition se fait environ 90 minutes après l'endormissement. La fin de chaque période de SP est généralement accompagnée d'un bref épisode d'éveil, après lequel le cycle recommence.

### **5.3 Topographie de l'activité EEG au cours du SP**

Il est désormais bien connu que la topographie de l'EEG au cours du sommeil varie en fonction des stades et des bandes de fréquences et ce le long des axes intra et inter-hémisphériques. Au cours du sommeil lent, par exemple, les activités Delta et Alpha montrent une amplitude plus forte dans les régions antérieures du cerveau (Werth et al., 1996, 1997; Landolt et al., 2001; Finelli et al., 2001) et on peut observer une prédominance du rythme Sigma dans les régions centro-pariétales (Jobert et al., 1992; Werth et al., 1997; Zeitlhofer et al., 1997; Zygierewicz et al., 1999; De Gennaro et al., 2000; Finelli et al., 2001). En SP, on assiste à un déplacement postérieur de presque toutes les bandes de fréquences (Werth et al. 1996, 1997; De Gennaro et al., 2002). Roth (2001) propose pour sa part que ce déplacement serait plus marqué pour l'activité Alpha. Corsi-Cabrera et ses collaborateurs (2003) ont, quant à eux, montré que la prédominance des ondes Delta et Alpha retrouvée en sommeil lent dans les régions frontales fait place, lors de l'apparition du SP, à un déplacement postérieur de l'activité EEG, et ce pour toutes les bandes de fréquences (Werth et al., 1996, 1997a,b; De Gennaro et al., 2002). Enfin, l'association la plus évidente qu'on peut faire entre le SP et le système visuel est la cooccurrence de ce stade avec les MOR (Rechtschaffen et Kales, 1968). En effet, plusieurs structures associées au système visuel sont sollicitées au cours du SP, en l'absence de toute stimulation rétinienne.



En ce qui concerne l'axe inter-hémisphérique, des études ont démontré une plus grande puissance de l'EEG dans l'hémisphère droit que gauche au cours du SP, chez des sujets sains (Goldstein et al., 1972). Benca et ses collaborateurs (1999) ont pour leur part précisé que cette activation préférentielle de l'hémisphère droit était présente dans la bande de fréquence Alpha pour les régions frontales et temporales chez des sujets ayant une histoire de trouble du sommeil (apnée N=10, trouble bipolaire N=1) ou non (N=7), et ce autant à l'éveil qu'en SP.

Bolduc et al. (2002) ont étudié le coefficient de la latéralisation de 8 personnes TSA et de 8 sujets au développement typique au cours du SP. Le groupe typique a montré une latéralisation frontale droite sur les bandes de fréquences Thêta et Bêta et une latéralisation occipitale droite pour la fréquence Delta. Le groupe TSA a, pour sa part, montré une latéralisation préfrontale gauche pour les bandes Thêta, Delta et sur la bande de fréquence totale. Lorsque les deux groupes ont été comparés, les participants TSA ont montré une latéralisation significative pour la bande de fréquence Delta au niveau préfrontal gauche.

## **Buts et hypothèses**

## **6. Objectifs généraux**

L'objectif général de cette thèse est de caractériser la puissance et la distribution de l'activité corticale au cours du SP chez une population au développement typique et de la comparer avec un groupe de personnes TSA, chez qui on suspecte, pour différentes raisons expliquées dans les premières parties de ce document, des atypies dans la distribution de cette énergie. Nous proposons de répondre à cet objectif à travers deux études.

### **6.1 Étude de la puissance spectrale corticale au cours du SP**

Elle vise à décrire la topographie de l'activité EEG au cours du SP par le biais de la quantification de la puissance spectrale de l'EEG. Ceci sera effectué chez une population au développement typique pour ensuite les comparer à une population TSA.

Hypothèse : Une étude précédente (Daoust et al., 2004), menée auprès d'un échantillon plus restreint avec un montage d'électrodes moins volumineux, avait mis en évidence une activité corticale Bêta réduite dans les régions postérieures (aires visuelles primaires et associatives) chez les sujets TSA comparativement aux personnes typiques. Nous nous attendons donc à retrouver des résultats similaires, tels que décrits dans la section 4.2.

### **6.2. Étude de la distribution de l'activité corticale au cours du SP**

Cette deuxième étude vise à caractériser le patron que prend la distribution de l'activité corticale au cours du SP chez les personnes typiques et de la comparer à celle de personnes TSA. Elle s'intéresse à savoir dans quelle mesure l'énergie est distribuée de façon similaire ou différente entre les groupes, selon que l'on compare des régions corticales proximales, distales ou interhémisphériques.

Hypothèses : À la lumière des connaissances existantes sur le fonctionnement particulier et les atypies anatomiques chez les personnes TSA, nous nous attendons à retrouver un patron de distribution de l'activité corticale qui sera plus diffus chez les

personnes TSA. En premier lieu, ceci se caractérisera par des ratios d'activité similaires entre les régions primaires et associatives du cortex chez les personnes TSA tandis qu'on s'attend à des ratios différents chez les personnes typiques. À la lumière des travaux de Merica et Blois (1997), nous suspectons que cette différence sera davantage marquée pour la bande de fréquence Bêta. De plus, pour ce qui est de l'ensemble du cerveau, nous nous attendons à ce que les ratios distaux soient plus diffus (c'est à dire qu'il y ait moins de différences entre les électrodes distales) chez les personnes TSA. Nous croyons aussi retrouver une latéralisation hémisphérique moins affirmée chez les personnes TSA que chez les typiques.

## **Méthodologie**

## **7.1 Sélection des sujets**

Pour le recrutement des participants contrôles, des affiches d'informations sur la recherche ont été distribuées dans les cégeps et universités francophones de la région de Montréal. Pour leur part, les participants TSA ont été recrutés à la Clinique Spécialisée des Troubles Envahissants du Développement de l'Hôpital Rivière-des-Prairies, par le biais d'une banque de donnée créée pour la recherche.

### **7.1.1 Groupe clinique**

Vingt-sept adultes atteints d'un TSA âgés entre 16 et 27 ans ont participé à l'étude. Le diagnostic a été posé par un psychiatre clinicien entraîné à l'aide d'un questionnaire standardisé: *l'Autism Diagnosis Interview revised* (ADI-R; Lord et al, 1994) et à l'aide de l'échelle d'observation clinique *Autism Diagnosis Observation Schedule* (ADOS-G; Lord et al., 1989). Tous les participants qui ont reçu un diagnostic d'un SA étaient sous le seuil critique pour le diagnostic d'autisme lorsqu'ils ont été testés par l'ADI-R. Aucun participant retenu ne présentait de comorbidité sur l'Axe 1, basé sur la classification du DSM-IV. Un questionnaire médical a permis d'exclure les participants qui auraient pu souffrir de comorbidité neurologie (comme l'épilepsie), d'une histoire de traumatisme crânio-cérébral, qui prenaient une médication affectant le système nerveux central, qui prenaient des drogues ou qui présentaient une histoire récente de travail nocturne. Les participants chez qui on a dépisté un trouble du sommeil lors de la nuit 1 ont été exclus de l'étude.

### **7.1.2 Groupe de comparaison**

Vingt-trois participants sains âgés entre 16 et 30 ans ont été admis à l'étude. Une entrevue téléphonique et un questionnaire de dépistage général de la santé ont permis de sélectionner seulement des participants exempts d'antécédent de traumatisme crânio-cérébral, d'antécédents neurologiques ou psychiatriques, ou d'une histoire d'antécédents familiaux psychiatriques pouvant avoir une composante héréditaire. Les individus rapportant une consommation de drogues ou de médicaments et ceux rapportant des problèmes de sommeil ou une histoire récente de travail nocturne ont

également été exclus. De plus, les participants chez qui on a dépisté un trouble du sommeil lors de la nuit i ont été exclus de l'étude.

Pour tous les participants des groupes clinique et de comparaison, le QI a été mesuré à partir du WAIS-III. Tous les participants retenus présentaient un QI global supérieur à 80. Les groupes étaient appariés selon le QI, l'âge chronologique et le sexe.

## **7.2 Procédure expérimentale**

Deux semaines avant l'expérimentation, les participants devaient maintenir un horaire de sommeil régulier respectant leur horaire habituel. Afin de nous assurer du respect de cette consigne, les participants devaient remplir quotidiennement un agenda de sommeil. Ils devaient y écrire chaque jour l'heure du coucher et du réveil matinal, le temps d'endormissement, la quantité et la durée des réveils après endormissement, la qualité du sommeil et de l'éveil ainsi que les événements diurnes particuliers tels que les siestes. Les participants avaient également été informés que le jour de leur visite au laboratoire ils ne devaient pas faire de sieste et ne pas consommer de café, de chocolat, de cola ni aucun autre stimulant à compter de midi. Le séjour en laboratoire consistait en deux nuits consécutives : une première nuit dite "d'adaptation" et une seconde nuit d'enregistrement du sommeil normal.

### **7.2.1 Enregistrement du sommeil**

Lors des deux nuits, une technologue en électrophysiologie faisait l'installation des électrodes nécessaires à l'obtention des mesures polysomnographiques. Les différentes mesures nécessaires à l'installation ont été prises selon le système international 10-20 (American Electroencephalographic Society, 1991).

Les participants ont dormi dans une chambre insonorisée, climatisée et munie d'un système de surveillance audio-visuelle. Le sommeil était sous la surveillance constante de l'expérimentatrice ou d'une assistante présentes pendant toute la durée

des enregistrements nocturnes. L'heure du coucher et du réveil matinal était déterminée selon la préférence des participants.

Les troubles du sommeil ont été déterminés conformément aux critères standards. Un participant était qualifié avec mouvement périodique des jambes s'il présentait un index d'au moins 10 de ces événements par heure de sommeil. Par ailleurs, on soupçonnait un syndrome d'apnée du sommeil s'il présentait des pauses respiratoires de plus de 10 secondes, plus de 10 fois par heure de sommeil. Les nuits ont été filmées et analysées afin de détecter la présence d'événements cliniques.

Le montage d'électrodes suivait les grandes lignes directrices de la Société Américaine d'Électroencéphalographie (1991) et de Pivik et al. (1993). Un montage de 22 électrodes couvrait les régions antérieures (préfrontales: Fp<sub>1</sub>, Fp<sub>2</sub>; frontales: F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>7</sub>, F<sub>8</sub>, F<sub>z</sub>), centrotemporales (centrales: C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, Cp<sub>5</sub>, Cp<sub>6</sub>; temporales: T<sub>7</sub>, T<sub>8</sub>, Tp<sub>7</sub>, Tp<sub>8</sub>) et postérieures (pariétales: P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>, P<sub>z</sub>, P<sub>7</sub>, P<sub>8</sub>; occipitales: O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>) du cortex (se référer à l'appendice pour voir une représentation graphique du montage).

Les paramètres du sommeil ont été enregistrés à l'aide d'un polygraphe Grass Neurodata model 15 assisté par le logiciel Harmonie (Stellate System, Montréal, Canada). Le montage des électrodes de l'EEG, de l'EOG et de l'EMG était conforme au système de positionnement d'électrodes (Jasper, 1958). L'activité EEG était référée à un signal neutre commun (A1+A2), c'est-à-dire les lobes auriculaires (gauche + droit) dont chacun des éléments a été lié à une résistance sériele de 10 kiloOhms afin d'équilibrer les impédances (Pivik et al., 1993). L'EEG a été filtré (filtre passe-haut = 0,3 Hz; filtre passe-bas = 100 Hz; gain = 20) puis digitalisé à la cadence de 256 Hz et déposé sur disque. Les mouvements oculaires ont été enregistrés par deux électrodes EOG placées sur les canthi externes gauche et droit et avec la même référence que pour l'EEG. L'EMG bipolaire de surface a été enregistré par deux électrodes disposées sur la musculature sous-mentonnaire et pour l'évaluation des mouvements périodiques des jambes, par deux paires d'électrodes placées sur les muscles tibiaux antérieurs gauche et droit. Les facteurs de filtrage et d'amplification EOG et EMG



étaient les suivants: EOG: filtrage des basses fréquences à 0,1 Hz, filtrage des hautes fréquences à 100 Hz, gain: 20; EMG: filtrage des basses fréquences à 10 Hz, filtrage des hautes fréquences à 100 Hz, gain: 200. Pour l'évaluation de l'apnée, le débit aérien naso-buccal et l'activité des muscles respiratoires ont été enregistrés lors de la première nuit, à l'aide d'une thermistance naso-buccale et d'une sangle thoracique.

### **7.2.2. Analyses des données**

Les stades de sommeil ont été déterminés d'après la méthode standard utilisant des segments de 20 secondes (Rechtschaffen et Kales, 1968). Les tracés ont tous été lus séparément par des technologues expérimentés en polysomnographie. L'analyse des données s'est effectuée sur la période de sommeil à partir de l'extinction des lumières de la chambre jusqu'à l'ouverture des lumières au matin. Les analyses des mesures de sommeil ont été faites par le système StelRapp version 3,05.

Les échantillons de SP ont été créés à partir de 15 segments de 4 secondes pris, autant que possible, de façon équivalente à travers les 4 premières périodes de SP, totalisant ainsi 60 secondes. Une attention particulière a été apportée au rejet de segments contenant des artéfacts provenant des mouvements oculaires rapides. L'analyse spectrale a été effectuée sur 4 bandes de fréquences : Delta (0,75-3,75 Hz), Thêta (4,0-7,75), Alpha (8,0-12,75 Hz) et Bêta (13,0-19,75 Hz) ainsi que sur la bande de fréquence totale (0,75-19,75 Hz).

### **7.3 Traitement statistique**

Les analyses spécifiquement utilisées pour chacune des variables étudiées sont détaillées dans la section « Résultats ». Il est à noter que les analyses ont uniquement porté sur les données de la nuit 2.

#### **7.4 Aspects déontologiques**

Ce protocole expérimental a été approuvé par le comité d'éthique de l'Hôpital Rivière-des-Prairies où s'est déroulée l'étude. Tous les participants ont donné un consentement libre et éclairé pour participer à cette étude et ont reçu une compensation financière.

## Résultats

**Article 1****Topography of EEG activity During REM Sleep In Adults With Autism**

Christianne Bolduc<sup>a</sup>, Élyse Limoges<sup>a</sup>, Anne-Marie Daoust<sup>a</sup>, Élyse Chevrier<sup>a</sup>,  
Laurent Mottron<sup>a,b</sup> Roger Godbout<sup>a,b\*</sup>

<sup>a</sup> Neurodevelopmental Disorders Program, Laboratoire et clinique du sommeil, Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Rivière-des-Prairies, 7070 Boul. Perras, Montreal, Qc., Canada H1E 1A4

<sup>b</sup> Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, Qc., Canada

Article à soumettre à *Clinical neurophysiology*

# Topography of EEG activity During REM Sleep In Adults With Autism

Christianne Bolduc<sup>a</sup>, Élyse Limoges<sup>a</sup>, Anne-Marie Daoust<sup>a</sup>, Élyse Chevrier<sup>a</sup>,  
Laurent Mottron<sup>a,b</sup> Roger Godbout<sup>a,b\*</sup>

<sup>a</sup>Neurodevelopmental Disorders Program, Sleep Laboratory and Clinic, and Centre de recherche  
Fernand-Seguin, Hôpital Rivière-des-Prairies

<sup>b</sup>Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montréal, Qc., Canada

Running head: REM sleep EEG in autism

\* Corresponding author:

Sleep Laboratory and Clinic

Hôpital Rivière-des-Prairies

7070 Boul. Perras

Montreal (Québec) Canada H1E 1A4

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## **Abstract**

Although the autistic phenotype is currently attributed to distributed neurological differences, current methods of investigation point toward atypicalities in frontal and temporo-parieto-occipital cortical areas. The aim of the present study is to further document the functional characteristics of these areas, using spectral analysis of the EEG activity during REM sleep. A group of 17 high-functioning adults with autism and without sleep complaints, psychiatric nor neurological comorbidity were compared to 15 typical controls matched for IQ, chronological age and gender. Participants were recorded for two consecutive nights, with a 22 electrode montage covering all major cortical areas. Alpha activity in the autism group was decreased relative to the comparison group for right temporo-parietal electrodes. Beta (13.0-19.75 Hz) and Theta (4.0-7.75 Hz) activity was lower, mainly over parieto-occipital recording sites, while Delta activity was reduced on occipital recording sites. In contrast, no differences were found in frontal EEG activity. These findings suggest that the regulation of perceptual brain activity is atypical in autism, particularly in the posterior regions.

**Keywords:** Autistic Spectrum Disorder; Brain mapping; Thalamus; Cortex; Reallocation.

## INTRODUCTION

The autistic phenotype reflects distributed neurological and cognitive differences based on atypicalities (for a review, see Muller, 2007). At the cortical level more specifically, a growing body of literature using structural and functional measures emphasizes the role of these specific cortical areas in the physiopathology of autism spectrum disorders (ASD) and atypicalities have been circumscribed to three areas: frontal, temporal and parieto-occipital.

Structural evidence of frontal cortex atypicalities in ASD include enlarged total frontal lobe volume (Hazlett 2006), decreased gray matter volume in the left inferior frontal gyrus (Abell et al., 1999), high prefrontal concentration of N-acetylaspartate (a measure of neuronal density) and choline (a measure of membrane turnover) (Murphy et al., 2002), as well as post-mortem evidence of increased frontal cortical volume, irregular laminar patterns and atypical columnar organization (Bailey 1998; Casanova, 2002a) At the functional level, the literature includes reports of decreased cerebral blood flow (George et al., 1992; Ohnishi et al., 2000), metabolism abnormalities (Minshew et al., 1993; Minshew et al., 1996; Haznedar et al., 1997; Ernst et al., 1997), and diminished cortex activation during cognitive tasks (Luna et al., 2002). A neuropsychological model of autism, the executive function theory (Pennington, 1996), refers to the frontal areas as a basis for the atypical performance of persons with ASD in tasks based on mental flexibility and word generation (Ozonoff, 1991; Lewis, 1995; Wainwright et al., 1996; Hughes, 1994; Zelazo, 1998). Indeed, brain imaging studies show that atypical executive task performance in persons with autism involves a network that includes dorsolateral, prefrontal, cingulate and frontal-striatal elements (Hughes et al., 1994; Minshew et al., 2002; Liss et al., 2000; Ozonoff et al., 1991).

A number of studies also point toward the temporo-parieto-occipital area in the pathophysiology of autism, with a special emphasis on the visual system. For example, anatomical studies have identified areas of brain enlargement in the temporal, parietal and occipital regions (Piven et al., 1996); for a review, see Fombonne et al., 1999) and a smaller size of the posterior corpus callosum in a group of autistic individuals (Berthier, 1994; Egaas et al., 1995; Piven et al., 1997) while a global hypoactivation during the resting state was documented in the temporal area (Mountz et al., 1995; Ohnishi et al., 2000; Starkstein et al., 2000; for a review see Boddaert and Zilbovicius, 2002). In the case of task-related fMRI studies, results indicate a hypo-activation in the lateral temporo-occipital gyrus (Critchley et al., 2000; Pierce et al., 2001; Schultz et al., 2000). In contrast, primary occipital areas are over-activated in a large number of task involving visually-presented material (Muller, 2007; for a review, see Mottron et al., 2006). Finally, behavioral manifestations of autism also stress the involvement of the visual system, including hand-flapping in front of the eyes, lateral vision, gaze avoidance, preference for certain visual patterns, and special abilities in the visuo-spatial domain (Mottron et al., 2006).

Waking EEG studies consistently highlight frontal, temporal and parietal differences on EEG activity in ASD. Dawson et al., (1995) recorded children with ASD during resting wake and with eyes opened, and reported that participants with autism showed a significant reduction of Delta, Theta and Alpha power relative to a comparison group, with the largest differences in the left frontal and temporal areas. This study, however, was restricted to children to 5 to 18 years and pooled together children with low and high IQs. It also included individuals with “autism not otherwise specified” (PDD-NOS), a diagnostic category that does not present the full spectrum



of autism symptoms (APA, 2000). In a study by Sutton et al. (2005), individuals with high functioning autism (HFA) were found to display more right-sided midfrontal and more left-sided central asymmetry in the Alpha band compared to controls. This study, however, did not cover temporal or occipital areas and was restricted to Alpha activity. In a previous study from our own laboratory, 10 adults with Asperger's Syndrome or HFA were found to display more Theta activity on the left prefrontal recording site compared to the comparison group upon evening, not morning, recordings (Daoust et al., 2004). Since we had previously shown decreased EEG sleep spindle activity determined visually during non-REM sleep in Asperger's Syndrome and HFA (Godbout, 1998, 2000; Limoges et al., 2005), possibly reflecting atypicalities in the way perceptual inputs are filtered by the thalamo-cortical loop. This study also analyzed REM sleep EEG and we found that the autism group displayed less cortical Beta activity over the primary and associative visual areas compared) to controls. This study, however, used a montage limited to 12 EEG electrodes and the spectral analysis was restricted only to the Beta band.

The aim of the present study was to follow-up on previous EEG studies in autism by covering the whole spectrum of EEG activity, by increasing the number of recording sites and by recording a greater number of participants in order. Our strategy was to focus on REM sleep EEG activity because REM sleep is a state characterized by a spontaneous and endogenous activation of the thalamo-cortical loop, constituting an ideal condition to study the functional organization of neural networks on which EEG genesis is based (McCormick and Bal, 1997; Steriade et al, 1993). The present study constitutes a first effort to draw a topography of spontaneous EEG activity in autism during sleep.

## METHODS

*Subjects.* A group of 17 ASD participants with normal intelligence and a group of 15 matched controls participated in this study (see Table 1). The ASD group was made of nine persons with HFA (8M, 1F ; mean age  $21.11 \pm 4.01$ ) and eight persons with Asperger's Syndrome (8M; mean age  $23 \pm 3.12$ ). The diagnosis was based on the results of the Autism Diagnosis Interview, revised (ADI-R: Lord et al., 1994), on which one of the authors (L.M.) was trained and who achieved a reliability of 0.9 with its developers. Diagnosis was confirmed through careful scrutiny of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition (DSM-IV: APA, 1994) criteria for ASD and differential axis-1 diagnoses, combined with direct observation of the participant. All patients were screened for psychiatric disorders through an in-depth clinical investigation performed by one of us (L.M., a psychiatrist) at the time of passing a standardized diagnostic instrument for autism; neurological comorbidity was assessed through file and anamnesis information. All participants with Asperger's Syndrome were above the ADI-R cut-off score for autism. Persons with Asperger's Syndrome were further characterized by an absence of language delay, echolalia, stereotyped language, or pronoun reversal. The comparison group included typically developing individuals recruited through advertisements in the community. They filled in a questionnaire asking for previous health disorders, diagnoses, treatments or hospitalization. Only participants with a full-scale IQ of at least 80, as indicated by their results on the Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Edition (Wechsler, 1997), were included. All participants were free from a personal history of sleep disorders, chronic or current illness, recent history of night work, evidence of psychopathology or drug abuse or current use of CNS-active drugs. Participants were asked to keep a regular sleep-wake schedule for 14 days before coming to the laboratory,

to complete a sleep diary during this period, and to refrain from napping during the day prior to the recording. Beverages containing caffeine and alcohol were not permitted after 12:00 noon. All participants received financial compensation for their involvement in this research. The guidelines of the Declaration of Helsinki (BMJ 1991; 302: 1194) were followed in obtaining their consent to participate, and the research project was approved by the Ethical Committee of the Institution where the study took place.

----- Insert Table 1 about here -----

*Sleep recording.* All subjects were recorded for two consecutive nights using a Grass Neurodata Model 15 Acquisition System assisted by Harmonie 5.0B software (Stellate, Montréal, Canada). The first night served to adapt to experimental conditions as well as to objectively rule out sleep disorders, including sleep apneas and periodic leg movements. Oronasal airflow and thoracic and abdominal respiratory effort were monitored during the first night. Ten or more 10 sec respiratory flow pauses per hour of sleep were considered pathological. Periodic leg movements were recorded and scored according to standard criteria (Coleman, 1980); Montplaisir et al., 2000), with a pathological index set at 10 movements per hour of sleep. Sleep was recorded and scored blind relative to group condition, according to standard methods, including submental EMG and periorbital electro-oculogram (Rechtschaffen and Kales, 1968) and using 20-second epochs. All experimental data presented below is from the second night in the laboratory.

EEG recordings and analysis. The electrode montage and EEG recordings followed the guidelines of the American Electroencephalographic Society (1991) and of Pivik et al. (1993). A 22-electrode montage covered anterior (prefrontal: Fp<sub>1</sub>, Fp<sub>2</sub>; frontal: F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>7</sub>, F<sub>8</sub>, F<sub>z</sub>), centrottemporal (central: C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, Cp<sub>5</sub>, Cp<sub>6</sub>; temporal: T<sub>7</sub>, T<sub>8</sub>, Tp<sub>7</sub>, Tp<sub>8</sub>), and posterior (parietal: P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>, P<sub>z</sub>, P<sub>7</sub>, P<sub>8</sub>; occipital: O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>) cortical areas. Monopolar EEGs were referred to linked ears, each reference electrode having a serial 10 KOhm resistor for impedance equilibrium purposes. Filter settings and amplification factors were as follow: EEG: 1/2 amplitude low frequency filter = 0.3 Hz, 1/2 amplitude high frequency filter = 100 Hz, gain x 1000 = 20. Records were digitized at a sampling rate of 256 Hz and stored for off-line visual inspection on a computer screen.

Brain axes were measured, in mm, according to the standardized system (American Electroencephalographic Society, 1991). Saggital measure was the distance between the nasion to the anion, transversal measure was the distance between the two preauricular points and the circumference was measured by passing through all the 10% marks in a coronal fashion. Using these measures, sphere volume were calculated for each subject using the formula  $(4 \times 3.1416 \times (\text{radius}^3))/3$ .

REM sleep EEG samples were made of 15 four-second segments taken, as much as possible, in equal proportions from the first four REM sleep periods, totaling 60 seconds of artifact-free EEG signal. Particular attention was paid to discard segments of recordings containing EMG artifacts. REM sleep samples were taken during ocular quiescent periods to avoid EOG artifacts. EEG samples were Fast-Fourier transformed with a resolution of 0.25 Hz and cosine window

smoothing. Using a commercial available package (Harmonie 5.0B, Stellate, Montréal), spectral analysis was performed on total frequency and four frequency bands, namely Delta (0.75-3.75 Hz), Theta (4.0-7.75 Hz), Alpha (8.0-12.75 Hz) and Beta (13.0-19.75 Hz) and EEG power amplitude ( $\mu\text{v}$ ) was extracted.

Statistical analysis. Statistical tests were performed using a commercial package (Statistica, version 6.0). Group comparisons on age, IQ, and cephalometry were conducted with T-tests for independent groups (ASD vs. controls), using a criteria for significance set at 0.05. EEG power amplitude was log transformed and differences between ASD and controls were investigated with a one-way ANOVA on each electrode for each of the four frequency bands (Delta, Theta, Alpha and Beta) and Total activity, followed by Fisher's LSD post hoc tests. A Levene's test for homogeneity of variance was systematically applied.

First analyses were hypotheses-driven and focused on anterior (prefrontal: Fp<sub>1</sub>, Fp<sub>2</sub>; frontal: F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>7</sub>, F<sub>8</sub>, F<sub>z</sub>) and posterior (parietal: P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>, P<sub>z</sub>, P<sub>7</sub>, P<sub>8</sub>; occipital: O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>) cortical areas (see introduction). A second set of exploratory analyses focused on remnant recording sites, i.e., centrottemporal electrodes (central: C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, Cp<sub>5</sub>, Cp<sub>6</sub>; temporal: T<sub>7</sub>, T<sub>8</sub>, Tp<sub>7</sub>, Tp<sub>8</sub>).

## RESULTS

### REM sleep patterns.

REM sleep macrostructure was the same in the ASD and control groups (see Table 2).

----- Insert Table 2 about here -----

Cephalometry. No differences were found (see Table 3). This is coherent with findings revealing that the period of pathological brain growth in autism is largely restricted to the first years of life and is followed with a typical brain circumference for the majority of persons with autism (for a review, see Redcay and Courchesne, 2005).

----- Insert Table 3 about here -----

Anterior and posterior EEG activity (see table 4). No differences were found between the two groups on EEG activity recorded over the anterior area. All but one (P7) of the seven posterior region recording sites showed significantly lower EEG values in participant with ASD compared to controls.

----- Insert Table 4 about here -----

Central and temporal EEG activity (see table 5). The ASD grouped showed decreased spectral amplitude values compared to controls. Post hoc analyses revealed significant differences for three of the eight recording sites (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, TP<sub>8</sub>), on two frequency bands (Beta and Alpha).

----- Insert Table 5 about here -----

## DISCUSSION

The main finding of this study is that participants with ASD generate less cortical activity during REM sleep than controls, essentially in posterior regions and somewhat centrally (see Figure 1). Compared to typically developing individuals, REM sleep EEG activity of the ASD group was lower for 8 of the 11 centro-parieto-occipital recording sites in the Beta band, for three of these 11 sites in the Theta band (more specifically in the parieto-occipital region), in the two occipital recording sites for the Delta band and in the right parietal electrode for the Alpha band. None of the temporal (T7, T8) and none of the frontal (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8) electrodes showed any differences in any of the frequency bands, which contrasts with published results in the wake state (Daoust et al., 2004; Dawson et al., 1995; Sutton et al., 2005).

The literature suggests that the activity in specific EEG frequency bands during sleep could be associated with functional aspects of the CNS. For example, it has been reported that Beta activity reflects the activation of neural networks involved in the control of REM sleep (Merica and Blois, 1997), that Alpha activity is a sign of arousal (ASDA, 1992) and that, during REM sleep, it correlates with expressed emotions in dream reports (Daoust et al., 2008), that Theta is closely related to cognitive functions of REM sleep (Makeig et al., 2004; Sarnthein et al., 1998; Summerfield & Mangels, 2005; Sederberg et al., 2003), and that nonREM sleep Delta activity shares the same ontogenetic curves as cortical metabolic rate and synaptic density (Feinberg, 1990; Feinberg et al., 1990). At this point, however, it may be premature to try interpreting separately the specificity of each of these frequency band findings selectively for the case of autism.

More generally speaking, the low levels of EEG energy displayed by the ASD group could be attributed to a decreased synchronization between neural elements involved in its generation. For example, the white matter is known to influence EEG activity and glial cells affect neuronal synaptic activity (Barres et al. 2000, Araque et al. 1999, Perea et al. 2002). This may be related to the observation of Courchesne et al. (2001) who showed, with cross-sectional MRI data, an atypical developmental trajectory of the white matter in ASD children and adolescents, with the former showing increased cerebral white matter volume and the latter rather showing reduced cerebral white matter volume compared to control groups. The authors proposed that these observations could reflect abnormal connections or densities of axons, glial cells or myelin in autism. Using diffusion tensor imaging, Barnea-Goraly et al. (2004) also suggested that the white matter structure is disrupted in persons with HFA in various parts of the brain. More recently, Vargas et al. (2005) observed molecular signs of active neuroinflammatory process in the cerebral cortex and white matter of persons with autism as well as a marked increase in neuroglial responses characterized by activation of microglia and astroglia.

During sleep, the EEG cortical activity recorded by each electrode reflects field potentials from a large number of underlying pyramidal neurons receiving inputs from the thalamus, with a contribution from the outside world that is greatly limited (Coenen, 1998). For example, EEG sleep spindles are known to represent a GABA related hyperpolarization of the thalamo-cortical loop meant to isolate the cortex from sensory inputs (McCormick and Bal, 1997; Steriade et al, 1993). We have repeatedly showed that the density of sleep spindles during stage 2 nonREM sleep is lower in ASD than in typically developing individuals (Limoges et al., 2005; Godbout,



1998, 2000). The absolute size of the thalamus or its proportion relative to total brain size (Tsatsanis, 2003; Polleux and Lauder, 2004) or smaller but less compact minicolumns at the cortical level (Casanova et al., 2002a, 2002b) could play a role in altering such inhibition-activation EEG patterns of persons with autism. These results suggest the existence of an atypical basal capacity of the thalamo-cortical loop to process perceptual inputs. In the present study, however, the EEG samples analyzed were selectively taken from REM sleep, a state during which external inputs have a minimal influence on brain activity downstream the thalamus. Consequently, we interpret the findings of the present study as reflecting the spontaneous, baseline activity of the thalamo-cortical loop, as close as possible to the “resting state” of the neural networks on which cortical EEG is based.

The topographic distribution of significant differences between the autism and the control group observed in the present study is centered around the posterior half of the EEG montage and more specifically in the centro-parieto-occipital area. This supports and extends previous published findings using different methodologies, techniques and protocols. Indeed, several studies using structural and functional brain imaging as well as cognitive tasks highlight a predominant functioning of the visuo-perceptive areas of the brain (for a review, see Mottron 2006). For example, functional brain imaging studies indicate that persons with autism display an atypical activation of visuo-perceptual (posterior) regions despite typical levels of performance in visuo-perceptual cognitive tasks or, inversely, a typical activation of this region together with an atypical performance (Belmonte and Yurgelun-Todd, 2003; Haist et al., 2005; Hazlett et al., 2004; Kana et al., 2006; Koshino et al., 2005; Müller et al., 2003; Ring et al.,

1999). The same was found with social tasks (Castelli et al., 2002; Critchley et al., 2000; Hadjikhani et al., 2004; Hall et al., 2003; Hubl et al., 2003; Kemner et al., 1995; Pierce et al., 2001). Some of these articles also reported frontal atypicalities that could be documented here. The fact is that REM sleep indeed distinguishes itself from the wake state not only because neurochemical filters normally used for cortical information processing during the wake state are either silent (namely serotonin and noradrenalin) or released from different sites (e.g., acetylcholine) during REM sleep but the frontal cortex is also hypoactivated during REM sleep in typically developed individuals (Maquet et al., 2005). This creates a floor effect that we believe drives REM sleep frontal EEG activity of the control group to the same low level as that of the ASD group.

### *Conclusion*

The findings of the present study suggest an atypical connectivity between neural elements of the ASD brain such as the thalamus, the white matter (including glial cells), and the cortex (including cortical columns). This atypical connectivity can manifest itself during a resting state through the functional output of the thalamocortical system, i.e., the EEG, particularly in posterior recording sites. This constitutes an additional evidence that primary and associative visual cortical areas sustain an atypical organization of input and output in autism.

**REFERENCES**

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., DSM-IV. 1994. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., DSM-IV-TR. 2000. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- American Electroencephalographic Society. Guidelines for standard electrode position nomenclature. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1991;3:38-42.
- Araque A, Sanzgiri RP, Parpura V, Haydon PG. Astrocyte-induced modulation of synaptic transmission. *Can J Physiol Pharmacol.* 1999;77(9):699-706.
- ASDA report. EEG arousals :scoring rules and examples. 1992 *Sleep*;15(2):173-184.
- Bailey, A., Luther, P., Dean, A., Harding, B., Janota, I., Montgomery, M. et al. A clinicopathological study of autism. *Brain* 1998;121:889-905.
- Barnea-Goraly, N., Kwon, H., Menon, V., Eliez, S., Lotspeich, L., Reiss, A.L. White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol. Psychiatry* 2004;55:323-326.
- Barres BA, Barde Y. Neuronal and glial cell biology. *Curr Opin Neurobiol.* 2000;10(5):642-8.
- Belmonte, MK., Yurgelun-Todd, D.A. Anatomic dissociation of selective and suppressive processes in visual attention. *Neuroimage.* 2003 May;19(1):180-9.
- Berthier, M.L. Corticocallosal anomalies in Asperger's syndrome. *American Journal of Roentgenology* 1994;162:236-237.
- Boddaert, N., Zilbovicius, M. Functional neuroimaging and childhood autism. *Pediatric Radiology* 2002;23:1-7.

- Casanova, M.F., Buxhoeveden, D.P., Switala, A.E., Roy, E., Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 2002a; 58: 428–432.
- Casanova, M.F. Buxhoeveden, D. P. Switala, A.E. Roy, E. Neuronal density and architecture (Gray Level Index) in the brains of autistic patients. *Journal of Child Neurology* 2002b; 17(7):515-21.
- Castelli, F., Frith, C., Happe, F., Frith, U. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain* 2002;125:1839-1849.
- Coenen AM. Neuronal phenomena associated with vigilance and consciousness: from cellular mechanisms to electroencephalographic patterns. *Consciousness & Cognition*. 7(1):42-53, 1998
- Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. *Ann Neurol* 1980; 8(4):416-21.
- Courchesne, E., Karns, CM., Davis, HR., Ziccardi, R., Carper, RA., Tigue, ZD et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: An MRI study. *Neurology* 2001;57:245-254.
- Critchley, H.D., Daly, E.M., Bullmore, E.T., Williams, S.C., Van Amelsvoort, T., Robertson, D.M., Rowe, A., Phillips, M., McAlonan, G., Howlin, P., Murphy, D.G. The functional neuroanatomy of social behaviour: Changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain* 2000;123:2203–2212.
- Daoust, AM., Limoges, E., Bolduc, C., Mottron, L., Godbout, R. EEG spectral analysis of wakefulness and REM sleep in high functioning autistic spectrum disorders. *Clinical Neurophysiology* 2004;115:1368-1373.

- Daoust AM, Lusignan FA, Braun CM, Mottron L, Godbout R. EEG correlates of emotions in dream narratives from typical young adults and individuals with autistic spectrum disorders. *Psychophysiology* 2008;45:299-308.
- Dawson G, Klinger LG, Panagiotides H, Lewy A, Castelloe P. Subgroups of autistic children based on social behavior display distinct patterns of brain activity. *J Abnorm Child Psychol.* 1995;23(5):569-83.
- Egaas, B., Courchesne, E., Saitoh, O. Reduced size of corpus callosum in autism. *Archives of Neurology* 1995;52:794-801.
- Ernst, M., Zametkin, A.J., Matochik, J.A., Pascualvaca, D., Cohen, R.M. Low medial prefrontal dopaminergic activity in autistic children. *Lancet* 1997; 350(9078): 638.
- Feinberg I. Thode HC Jr. Chugani HT. March JD. Gamma distribution model describes maturational curves for Delta wave amplitude, cortical metabolic rate and synaptic density. *Journal of Theoretical Biology* 1990;142(2):149-61.
- Feinberg I. Cortical pruning and the development of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 16(4):567-570, 1990.
- Fombonne E. The epidemiology of autism: a review. *Psychol Med.* 1999; 29(4):769-86.
- George, M.S., Costa, D.C., Kouris, K., Ring, H.A., Ell, P.J. Cerebral blood flow abnormalities in adults with infantile autism. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1992;180(7): 413-417.
- Godbout, R., Bergeron, C., Stip, E., Mottron, L. A Laboratory Study of Sleep and Dreaming in a Case of Asperger's Syndrome. *Dreaming* 1998;8(2):75-88.
- Godbout, R., Bergeron, C., Limoges, E., Stip, E., Mottron, L. A laboratory study of sleep in Asperger's syndrome. *NeuroReport* 2000;11-1,127-130.

- Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Chabris CF, Clark J, Steele S, McGrath L, Vangel M, Aharon I, Feczko E, Harris GJ, Tager-Flusberg H. Activation of the fusiform gyrus when individuals with autism spectrum disorder view faces. *Neuroimage*. 2004; 22(3):1141-50.
- Haist F, Adamo M, Westerfield M, Courchesne E, Townsend J. The functional neuroanatomy of spatial attention in autism spectrum disorder. *Dev Neuropsychol*. 2005;27(3):425-58
- Hall GB, Szechtman H, Nahmias C. Enhanced salience and emotion recognition in Autism: a PET study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(8):1439-41.
- Haznedar, M.M., Buchsbaum, M.S., Metzger, M., Solimando, A., Spiegel-Cohen, J., Hollander, E. Anterior cingulate gyrus volume and glucose metabolism in autistic disorder. *American Journal of Psychiatry* 1997; 154: 1047-1050.
- Hazlett EA, Buchsbaum MS, Hsieh P, Haznedar MM, Platholi J, LiCalzi EM, Cartwright C, Hollander E. Regional glucose metabolism within cortical Brodmann areas in healthy individuals and autistic patients. *Neuropsychobiology*. 2004;49(3):115-25
- Hubl D, Bölte S, Feineis-Matthews S, Lanfermann H, Federspiel A, Strik W, Poustka F, Dierks T. Functional imbalance of visual pathways indicates alternative face processing strategies in autism. *Neurology*. 2003 Nov 11;61(9):1232-7.
- Hughes C, Russell J, Robbins TW. Evidence for executive dysfunction in autism. *Neuropsychologia* 1994;32:477-92.
- Kana, R.H., Keller, T.A., Cherkassky, V.L., Minshew, N.J., Just, M.A. Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity. *Brain* 2006;129:2484–2493.

- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M. Essentials of neural science and behavior. Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange. pp. 296–297, 1995.
- Kemner C, Verbaten MN, Cuperus JM, Camfferman G, van Engeland H. Auditory event-related brain potentials in autistic children and three different control groups. *Biol Psychiatry*. 1995 Aug 1;38(3):150-65.
- Koshino, H., Carpenter, P.A., Minshew, N.J., Cherkassky, V.L., Keller, T.A., Just, M.A. Functional connectivity in an FMRI working memory task in high-functioning autism. *NeuroImage*. 2005;24:810-821.
- Lewis V, Boucher J. Generativity in the play of young people with autism. *J Autism Dev Disord*. 1995;25(2):105-21.
- Limoges E, Mottron L, Bolduc C, Berthiaume C, Godbout R. Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain* 2005;128(5):1049-61.
- Liss M, Fein D, Allen D, Dunn M, Feinstein C, Morris R, Waterhouse L, Rapin I. Executive Functioning in High-functioning Children with Autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2000; 42: 261-270.
- Lord, C., Rutter, M., Le Couteur, A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Agenda of Autism and Developmental Disorders* 1994;24: 659-685.
- Luna, B., Minshew, NJ., Garver, KE., Lazar, NA., Thulborn, KR., Eddy, WF., Sweeney, JA. Neocortical system abnormalities in autism : an FMRI study of spatial working memory. *Neurology* 2002; 59:837-840.

- Makeig, S., Delorme, A., Westerfield, M., Jung, T. -P., Townsend, J., Courchesne, E., Sejnowski, T. J. Electroencephalographic brain dynamics following manually responded visual targets. *PLoS Biology* 2004;2: e176.
- Maquet P, Ruby P, Maudoux A, Albouy G, Sterpenich V, Dang-Vu T, Desseilles M, Boly M, Perrin F, Peigneux P, Laureys S. Human cognition during REM sleep and the activity profile within frontal and parietal cortices: a reappraisal of functional neuroimaging data. *Prog Brain Res.* 2005;150:219-27.
- Merica, H., Blois, R. Relationship between time courses of power in the frequency bands of human sleep EEG. *Clinical Neurophysiology* 1997;27:116-128.
- McCormick, D.A., Bal, T. Sleep and arousal: thalamocortical mechanism. *Annu. Rev. Neurosci* 1997;20:185-215.
- Minshew, N.J., Goldstein, G., Dombrowski, S.M., Panchalingam, K., Pettegrew, J.W. A preliminary 31P MRS study of autism: evidence for undersynthesis and increased degradation of brain membranes. *Biological Psychiatry* 1993; 33(11-12):762-773.
- Minshew, N.J. Brief report : brain mechanism in autism: functional and structural abnormalities. *J. Autism Dev. Disord* 1996; 26:205-209.
- Minshew NJ, Sweeney J, Luna B. Autism as a selective disorder of complex information processing and underdevelopment of neocortical systems. *Mol Psychiatry* 2002; 7 Suppl 2: S14-S15.
- Montplaisir J, Michaud M, Denesle R, Gosselin A. Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. *Sleep Med* 2000; 1(2):163-167.



- Mottron, L., Dawson, M., Soulières, I., Hubert, B., Burack J. Enhanced Perceptual Functioning in Autism: An Update, and Eight Principles of Autistic Perception. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2006;36(1): 27-43.
- Mountz, J.M., Lelland, C.T., Lill, D.W., Katholi, C.R., Liu, H. Functional Deficits in autistic disorder: Characterization by Technetium-99m-HMPAO and SPECT. *Journal of Nuclear Medicine* 1995;36:1156-1162.
- Müller RA, Kleinhans N, Kemmotsu N, Pierce K, Courchesne E. Abnormal variability and distribution of functional maps in autism: an fMRI study of visuomotor learning. *Am J Psychiatry*. 2003 Oct;160(10):1847-62. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2004 Jul;161(7):1320.
- Müller RA The study of autism as a distributed disorder. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007;13(1):85-95.
- Murphy, DG., Critchley, HD., Schmitz, N., McAlonan, G., Van Amelsvoort, T., Robertson, D., Daly, E., Rowe, A., Russel, A., Simmons, A., Murphy, KC., Howlin, P. Asperger syndrome: a proton magnetic resonance spectroscopy study of brain. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:885-891.
- Ohnishi, T., Matsuda, H., Hashimoto, T., Kunihiro, T., Nishikawa, M., Uema, T., Sasaki, M. Abnormal regional cerebral flow in childhood autism. *Brain* 2000;123: 1838-1844.
- Ozonoff S, Pennington BF, Rogers SJ. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *J Child Psychol Psychiatry* 1991;32(7):1081-105.
- Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37(1):51-87.

- Perea G, Araque A. Communication between astrocytes and neurons: a complex language. *J Physiol Paris* 2002;96(3-4):199-207.
- Pierce, K., Muller, R.A., Ambrose, J., Allen, G., Courchesne, E. Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: Evidence from functional MRI. *Brain* 2001;124:2059–2073.
- Piven J. Arndt S. Bailey J. Andreasen N. Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.] *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1996;35(4):530-6.
- Piven, J., Bailey, J., Ranson, B.J., Arndt, S. An MRI study of the corpus callosum in autism. *American Journal of Psychiatry* 1997;154:1051-1056.
- Pivik, R.T., Broughton, R.J., Coppola, R., Davidson, R.J., Fox, N., Nuwer, M.R. Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology* 1993;30:547-558.
- Polleux, F., Lauder, J.M. Toward a developmental neurobiology of autism. *Mental retardation and developmental disabilities research review* 2004;10:303–317.
- Rechtschaffen, A., Kales, A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information/Brain Research Institute, 1968 UCLA.
- Redcay, E., Courchesne, E. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry* 2005;58(1):1-9.

- Ring HA, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Williams SC, Brammer M, Andrew C, Bullmore ET. Cerebral correlates of preserved cognitive skills in autism: a functional MRI study of embedded figures task performance. *Brain*. 1999 Jul;122 ( Pt 7):1305-15.
- Sarnthein, J., Petsche, H., Rappelsberger, P., Shaw, G. L., von Stein, A. Synchronization between prefrontal and posterior association cortex during human working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 1998;95: 7092–7096.
- Schultz, R.T., Grelotti, D.J., Klin, A., Levitan, E., Cantey, T., Skudlarski, P., Gore, J.C., Volkmar, F.R., Cohen, D.J. An fMRI study of face recognition, facial expression detection, and social judgment in autism spectrum conditions. *International Meeting for Autism Research, San Diego, CA, 2000.*
- Sederberg, P. B., Kahana, M. J., Howard, M. W., Donner, E. J., Madsen, J. R. Theta and gamma oscillations during encoding predict subsequent recall. *Journal of Neuroscience* 2003;23:10809–10814.
- Starkstein, S.E., Vazquez, S., Vrancic, D., Nanclares, V., Manes, F., Piven, J., Plebst, C. SPECT findings in mentally retarded autistic individuals. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 2000;12:370-375.
- Steriade, M., McCormick, D.A., Sejnowski, T.J. Thalamocortical oscillation in the sleeping and aroused brain. *Science* 1993;262:679-685.
- Summerfield, C., Mangels, J. A. Coherent Theta-band EEG activity predicts item-context binding during encoding. *Neuroimage* 2005;24:692–703.

- Sutton, S.K., Burnette, C.P., Mundy, P.C., Meyer, J., Vaughan, A., Sanders, C., Yale, M.  
Resting cortical brain activity and social behaviour in higher functioning children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005;46:211–222.
- Tsatsanis, K.D., Rourke, B.P., Klin, A., Volkmar, F.R., Cicchetti, D., Schultz, R.T. Reduced Thalamic Volume in High-Functioning Individuals with Autism. *Biol Psychiatry* 2003;53:121–129.
- Vargas, D.L., Nascimbene, C., Krishnan, C., Zimmerman, A.W., Pardo, C.A. Neuroglial Activation and Neuroinflammation in the Brain of Patients with Autism. *Ann Neurol* 2005;57:67–81.
- Wainwright JA, Bryson SE. Visual-spatial orienting in autism. *J Autism Dev Disord*. 1996;26(4):423-38.
- Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1997.
- Zelazo PD, Reznick JS, Spinazzola J. Representational flexibility and response control in a multistep multilocation search task. *Dev Psychol* 1998;34(2):203-14.

**Acknowledgments**

This work was supported by an operating grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR, No. 81898) to R.G. and L.M., a research scholarship from the *Fonds de la recherche en santé du Québec* (FRSQ) to L.M., studentships from the CIHR to E.L. and C.B. and from the FRSQ to A.M.D. The authors gratefully acknowledge the skilful technological assistance of Élyse Chevrier (polysomnographic recordings and scoring, laboratory coordination) and the helpful support of Mr. Claude Berthiaume for the statistical analyses. We also want to thank the participants for their invaluable contribution to this project.

**Table 1.** Characteristics of the participants recorded in the sleep laboratory

	Controls (n= 16)	ASD (n= 17)	Controls vs. ASD <i>P</i>
Male/Female	15/1	16/1	-
Age Mean $\pm$ S.D.	20.6 $\pm$ 4.44	22.00 $\pm$ 3.64	0.33
Manual Dominance (L/A/R)	1/0/14	3/2/12	-
Full IQ Mean $\pm$ SD	111.23 $\pm$ 11.61	103.59 $\pm$ 12.05	0.09

Statistical comparisons were made using T-tests for independents groups. IQ = intelligence quotient. L=left handler, A=Ambidextrous, R=Right handler. – not calculated.

**Table 2.** REM sleep characteristics in the ASD and control groups (mean  $\pm$  S.D.)

	ASD	Controls	p*
REM sleep latency (minutes)	70.0 $\pm$ 14.8	70.8 $\pm$ 17.0	n.s.
REM sleep periods (number)	4.5 $\pm$ 1.0	5.1 $\pm$ 0.6	n.s.
REM sleep duration (minutes)	108.5 $\pm$ 42.3	104.5 $\pm$ 19.1	n.s.

ASD = autism spectrum disorders.

\* t-tests for independent samples

**Table 3.** Cephalometric parameter, in cm (Mean  $\pm$  S.D.)

	Controls (1)	HFA (2)	AS (3)	ASD (4)	1 vs. 4 <i>p</i> *	2 vs. 3 <i>p</i> *
Saggital	36.47 $\pm$ 1.96	36.89 $\pm$ 1.96	37.31 $\pm$ 1.10	37.09 $\pm$ 1.58	0.39	0.60
Coronal	35.06 $\pm$ 1.68	36.56 $\pm$ 1.46	35.56 $\pm$ 1.92	36.09 $\pm$ 2.21	0.38	0.37
Circumference	56.37 $\pm$ 1.92	57.96 $\pm$ 3.26	57.16 $\pm$ 0.92	57.58 $\pm$ 2.42	0.13	0.52
Diameter	17.94 $\pm$ 0.61	18.45 $\pm$ 1.04	18.20 $\pm$ 0.29	18.33 $\pm$ 0.77	0.13	0.52
Sphere volume	3035.1 $\pm$ 305.1	3314.8 $\pm$ 0.5	3156.3 $\pm$ 150.9	3240.2 $\pm$ 407.0	0.12	0.44

HFA = High Functioning Autism; AS = Asperger's Syndrome; ASD = autism spectrum

disorders.

\* t-tests for independent samples



**Table 4.** Statistical comparisons  $F(df)=F, p$  of REM sleep EEG activity in ASD and control participants, for regions of interest.

ASD vs. controls					
	Delta (0.75-3.75 Hz)	Theta (4.0-7.75 Hz)	Alpha (8.0-12.75 Hz)	Beta (13.0-19.75 Hz)	Total (0.75-19.75 Hz)
Fp1	$F(1;30)=0.87,$ $p=0.36$	$F(1;30)=0.11,$ $p=0.75$	$F(1;30)=0.18,$ $p=0.67$	$F(1;30)=0.34,$ $p=0.56$	$F(1;30)=0.61,$ $p=0.44$
Fp2	$F(1;30)=0.74,$ $p=0.40$	$F(1;30)=0.01,$ $p=0.91$	$F(1;30)=0.29,$ $p=0.60$	$F(1;30)=0.46,$ $p=0.50$	$F(1;30)=0.41,$ $p=0.53$
F3	$F(1;30)=0.69,$ $p=0.41$	$F(1;30)=0.55,$ $p=0.46$	$F(1;30)=1.97,$ $p=0.17$	$F(1;30)=1.48,$ $p=0.23$	$F(1;30)=0.83,$ $p=0.37$
F4	$F(1;30)=0.51,$ $p=0.48$	$F(1;30)=0.25,$ $p=0.62$	$F(1;30)=1.77,$ $p=0.19$	$F(1;30)=1.06,$ $p=0.31$	$F(1;30)=0.55,$ $p=0.47$
F7	$F(1;29)=0.83,$ $p=0.37$	$F(1;29)=0.01,$ $p=0.90$	$F(1;29)=1.02,$ $p=0.32$	$F(1;29)=0.47,$ $p=0.50$	$F(1;29)=0.36,$ $p=0.55$
F8	$F(1;30)=0.30,$ $p=0.59$	$F(1;30)=0.00,$ $p=0.97$	$F(1;30)=0.51,$ $p=0.48$	$F(1;30)=0.36,$ $p=0.55$	$F(1;30)=0.14,$ $p=0.71$
Fz	$F(1;29)=1.61,$ $p=0.21$	$F(1;29)=1.01,$ $p=0.32$	$F(1;29)=2.37,$ $p=0.13$	$F(1;29)=1.42,$ $p=0.24$	$F(1;29)=1.61,$ $p=0.22$
P3	$F(1;28)=3.21,$ $p=0.08$	<b><math>F(1;28)=4.06,</math></b> <b><math>p=0.05</math></b>	$F(1;28)=1.30,$ $p=0.26$	<b><math>F(1;28)=5.04,</math></b> <b><math>p=0.03^*</math></b>	$F(1;28)=3.89,$ $p=0.06$

P4	F(1;30)=3.55, <i>p</i> =0.07	<b>F(1;30)=4.24,</b> <b><i>p</i>=0.048*</b>	F(1;30)=2.11, <i>p</i> =0.16	<b>F(1;30)=9.59,</b> <b><i>p</i>=0.004*</b>	<b>F(1;30)=4.49,</b> <b><i>p</i>=0.04*</b>
Pz	F(1;29)=2.26, <i>p</i> =0.14	F(1;29)=1.93, <i>p</i> =0.18	F(1;29)=3.29, <i>p</i> =0.08	<b>F(1;29)=9.05,</b> <b><i>p</i>=0.005*</b>	F(1;29)=3.42, <i>p</i> =0.07
P7	F(1;30)=0.84, <i>p</i> =0.37	F(1;30)=1.83, <i>p</i> =0.19	F(1;30)=1.16, <i>p</i> =0.29	F(1;30)=3.88), <i>p</i> =0.06	F(1;30)=1.12, <i>p</i> =0.30
P8	F(1;30)=2.02, <i>p</i> =0.17	F(1;30)=3.99, <i>p</i> =0.05	<b>F(1;30)=5.09,</b> <b><i>p</i>=0.03*</b>	<b>F(1;30)=12.16,</b> <b><i>p</i>=0.002*</b>	F(1;30)=3.29, <i>p</i> =0.08
O1	<b>F(1;28)=5.12,</b> <b><i>p</i>=0.03*</b>	<b>F(1;28)=7.88,</b> <b><i>p</i>=0.009*</b>	F(1;30)=3.88, <i>p</i> =0.05	<b>F(1;28)=14.62,</b> <b><i>p</i>=0.001*</b>	<b>F(1;28)=6.15,</b> <b><i>p</i>=0.02*</b>
O2	<b>F(1;30)=5.99,</b> <b><i>p</i>=0.02*</b>	<b>F(1;30)=7.20,</b> <b><i>p</i>=0.01*</b>	F(1;30)=3.99, <i>p</i> =0.06	<b>F(1;30)=12.12,</b> <b><i>p</i>=0.002*</b>	<b>F(1;30)=6.46,</b> <b><i>p</i>=0.02*</b>

ASD = autism spectrum disorders.

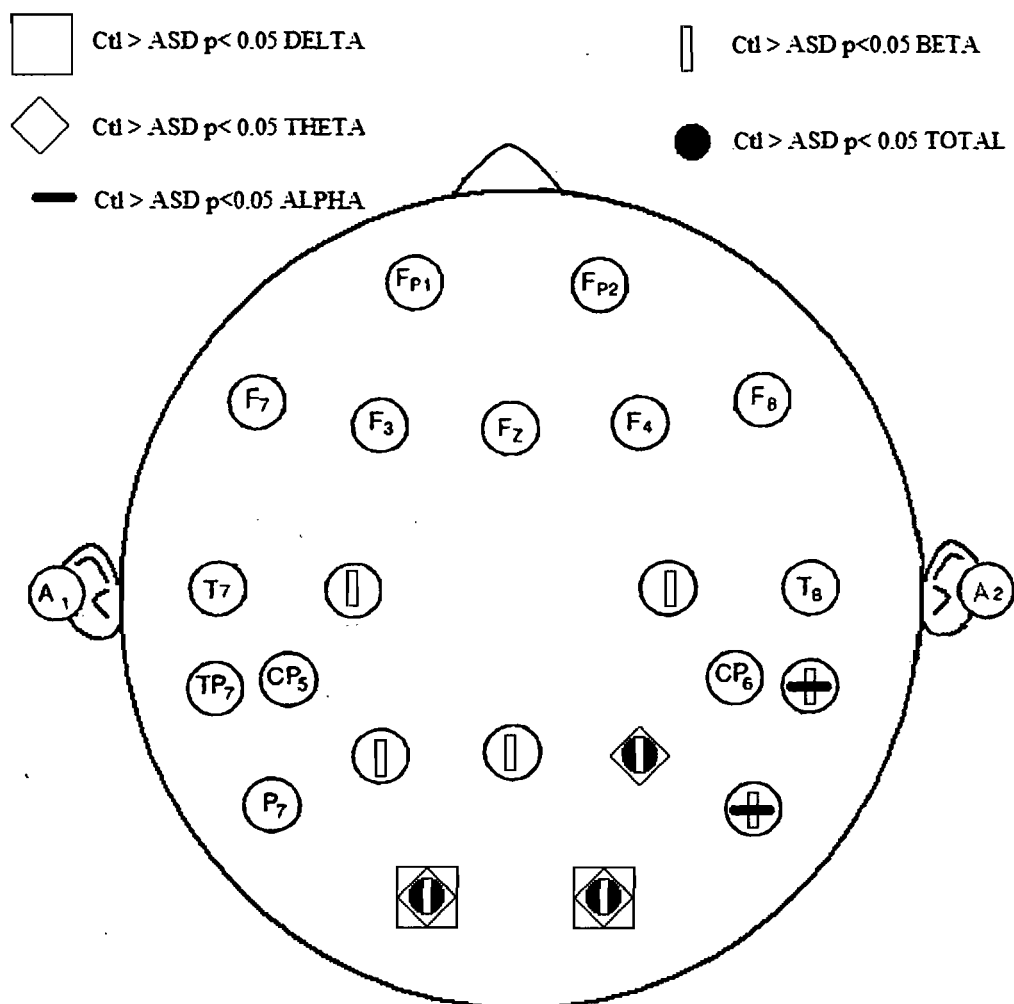
\* significantly different, t-tests for independent samples

**Table 5.** Statistical comparisons  $F(df)=F,p$  of REM sleep EEG activity in ASD and control participants, complementary analysis

ASD vs. controls					
	Delta (0.75-3.75 Hz)	Theta (4.0-7.75 Hz)	Alpha (8.0-12.75 Hz)	Beta (13.0-19.75 Hz)	Total (0.75-19.75 Hz)
C3	$F(1;30)=2.24,$ $p=0.14$	$F(1;30)=1.91,$ $p=0.18$	$F(1;30)=3.86,$ $p=0.06$	<b><math>F(1;30)=5.62,</math></b> <b><math>p=0.02^*</math></b>	$F(1;30)=3.07,$ $p=0.09$
C4	$F(1;30)=2.03,$ $p=0.16$	$F(1;30)=2.60,$ $p=0.12$	$F(1;30)=3.62,$ $p=0.07$	<b><math>F(1;30)=6.70,</math></b> <b><math>p=0.01^*</math></b>	$F(1;30)=3.09,$ $p=0.09$
Cp5	$F(1;30)=0.02,$ $p=0.88$	$F(1;30)=0.02,$ $p=0.88$	$F(1;30)=0.39,$ $p=0.54$	$F(1;30)=2.08, p=0.16$	$F(1;30)=0.00,$ $p=0.97$
Cp6	$F(1;30)=0.03,$ $p=0.87$	$F(1;30)=0.00,$ $p=0.95$	$F(1;30)=0.37,$ $p=0.55$	$F(1;30)=2.78, p=0.11$	$F(1;30)=0.00,$ $p=0.98$
T7	$F(1;30)=0.56,$ $p=0.46$	$F(1;30)=0.02,$ $p=0.97$	$F(1;30)=1.31,$ $p=0.26$	$F(1;30)=1.37, p=0.25$	$F(1;30)=0.16,$ $p=0.69$
T8	$F(1;30)=0.44,$ $p=0.51$	$F(1;30)=0.24,$ $p=0.63$	$F(1;30)=1.13,$ $p=0.30$	$F(1;30)=2.23, p=0.15$	$F(1;30)=0.04,$ $p=0.84$
Tp7	$F(1;30)=0.05,$ $p=0.83$	$F(1;30)=1.27,$ $p=0.27$	$F(1;30)=1.87,$ $p=0.18$	$F(1;30)=2.92, p=0.10$	$F(1;30)=0.36,$ $p=0.55$
Tp8	$F(1;30)=0.93,$ $p=0.34$	$F(1;30)=3.50,$ $p=0.07$	<b><math>F(1;30)=4.79,</math></b> <b><math>p=0.04^*</math></b>	<b><math>F(1;30)=9.76,</math></b> <b><math>p=0.004^*</math></b>	$F(1;30)=2.16,$ $p=0.15$

ASD = autism spectrum disorders. \* significantly different, t-tests for independent samples

**Figure 1.** Pooled significant differences in REM sleep EEG activity between participants with autism (ASD) and the control group (Ctl), for each frequency bands and each recording sites analyzed.



**Article 2****Evidence for atypical cortical activity distribution in high functioning autistic spectrum disorders: an EEG study during REM sleep**

Christianne Bolduc<sup>a</sup>, Élyse Limoges<sup>a</sup>, Anne-Marie Daoust<sup>a</sup>, Élyse Chevrier<sup>a</sup>,  
Laurent Mottron<sup>a,b</sup> Roger Godbout<sup>a,b\*</sup>

<sup>a</sup>Neurodevelopmental Disorders Program, Laboratoire et clinique du sommeil, Centre de Recherche Fernand-Seguin, Hôpital Rivière-des-Prairies, 7070 Boul. Perras, Montréal, Qc., Canada H1E 1A4

<sup>b</sup>Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, Qc., Canada

Article à soumettre à Clinical neurophysiology

Evidence for atypical cortical activity distribution in high functioning autistic spectrum disorders: an EEG study during REM sleep

Christianne Bolduc<sup>a</sup>, Élyse Limoges<sup>a</sup>, Anne-Marie Daoust<sup>a</sup>, Élyse Chevrier<sup>a</sup>,  
Laurent Mottron<sup>a,b</sup> Roger Godbout<sup>a,b\*</sup>

<sup>a</sup>Neurodevelopmental Disorders Program, Laboratoire et clinique du sommeil, Centre de Recherche Fernand-Seguin, Hôpital Rivière-des-Prairies, 7070 Boul. Perras, Montréal, Qc., Canada H1E 1A4

<sup>b</sup>Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, Qc., Canada

\*  
[Redacted]  
[Redacted]

running head: REM sleep EEG in autism

**Abstract**

We tested the hypothesis of an atypical distribution of cerebral activity in autism using quantified analysis of the electroencephalography (EEG) during rapid eye movements (REM) sleep. Twenty-three typically developed young adults and twenty-four high-functioning adults with autistic spectrum disorder (ASD) were compared on EEG activity ratios between antero-posterior, left-right recording sites derived from a 22 electrode montage. Along the antero-posterior axis, we found that controls did show a significant posterior polarity of EEG while EEG activity was more evenly distributed in ASD participants. Analyses of interhemispheric ratios showed, in both group, a significant left lateralization in posterior regions and this lateralization was stronger for ASD. Therefore it appears that cortical activity during REM sleep is atypically distributed over the scalp surface in ASD, in the antero-posterior as well as in the left-right axis, and that the EEG energy distribution is more evenly distributed in ASD. This suggest an atypical cortical organization in ASD.

## **Introduction**

Autistic spectrum disorder (ASD) is a diagnostic category that includes autism, Asperger's Syndrome (AS), and ASD not otherwise specified. While ASD not otherwise specified clearly represents a distinct diagnostic entity, the difference between autism and AS is tenuous and the actual tendency is to group both under a same clinical category (Macintosh and Dissanayake, 2004). The first signs of autism may appear before 36 months of age and the syndrome lasts an entire life, with clinical picture evolving throughout life-span. Recent epidemiological data suggest that the prevalence rate of autism is about 1:1000 (Fombonne, 2003). At least 50% of persons with ASD are of normal intelligence (Honda et al., 1996; Baird et al., 2000; Kielinen et al., 2000; Chakrabarti and Fombonne, 2001; Fombonne et al., 2004) and thus, are referred to as "high functioning" individuals (HFA). These persons best represents autistic population because there is no confounding effects of development and mental retardation and it's possible to document 'genetic autism' rather than the heterogeneous aetiological fraction of autism.

It is nowadays clear that the phenotype of autism is based on neurological atypicalities, specially in frontal and temporal lobes, and the cerebellum (for a review, see Volkmar, 2004). But the neurological atypicalities found in autism are now understood in a framework encompassing the concept of functional reallocation. Indeed, a large number of recent studies has generated many new suggestions about the underlying brain atypicalities in ASD, and thus proposes an integrative model to explain brain and behavioral particularities in autism. This includes cortical reallocation, i.e., ectopic localization of brain regions associated to cognitive functions such as memory or language. Cortical reallocation refers to the activation of a brain region different from that used by typical control individuals. This reallocation could be consecutive to acquired lesion, as totally hearing impaired individuals who tend to use cortical areas normally involved in auditory processing during the manipulation of visual information. (Kujala et al., 2000), or be the consequence of atypical brain organization. For example, Just et al. (2004) show that high functioning persons with autism produced reliably more activation than the control group in Wernicke's (left laterosuperior temporal) area and reliably less activation than the control group in Broca's (left inferior frontal gyrus) area.



There are multiple and consistent evidence for a superior performance of high-functioning persons with ASD in local (low-level) perceptual processing, concomitant to a pattern of deficits involving “complex” (high level, either social or non-social) operations. Feature extraction and discrimination in the visual and auditory modalities, searching of simple geometrical patterns (pitch processing, visual search tasks, embedded figure tasks and matching, block-design tasks, and copying of impossible three-dimensional figures), are clearly superior in ASD than in intelligence quotient (IQ)-matched participants. Apart from mere superior performance, a local bias is consistently evident in perceptual tasks (Mottron et al., 1993, 1999b, 2001, 2003; Plaisted et al., 1999; Rinehart et al., 2000, 2002; Shah et al., 1993). In non social, complex tasks, persons with ASD show deficits such as complex executive tasks, language comprehension inference, complex syntactic tasks as well as in complex motor coordination tasks (Minshew et al., 1997). This argues for a "distributed" anomaly according to which relations among functional brain regions, and specifically multimodality sensory integration is atypical in ASD. Processing of visual information is known to be taken in charge by the posterior areas of the brain, whereas executive functions are closely connected to the integrity of the anterior (frontal and temporal) regions of the brain. Henceforth, it can be hypothesized that the anterior and posterior poles of the brain in ASD could be implicated in the cognitive picture of autism.

The enhanced functional autonomy of local brain networks in ASD is thought to involve abnormally high density of local neural arrangements (Casanova et al., 2002a, 2002b). Indeed, compared to controls, post mortem studies made on nine autistic patients show that cell columns in lamina III of prefrontal (cortical area 9) and temporal (cortical areas 21 and posterior 22) lobes were more numerous, smaller, and less compact with reduced neuropil space. Moreover, Laurence and Fatemi (2005), in a post-mortem study of area 9, area 40 and cerebellum in 6 ASD participants, found significant elevations of glial fibrillary acidic protein, involved in neurons migration in all three brain areas compared to a control group. Authors interpreted these results as possibly reflecting gliosis, reactive injury, and perturbed neuronal migration processes. These particularities are bound to have a major impact on organization of cortical connectivity and EEG energy, specially at intrahemispheric level.

At inter-hemispheric level, it is known that HFA persons present a reduced corpus callosum size which is, according to certain authors, more consecutive with a hypoplasia than an atrophy. In particular, Chung (2004) highlighted, for 16 high level HFA persons, a lower density of white matter in the splenium and the knee of the corpus callosum like in its rostrale part. The author suggests that the reduction in the density of splenium has as a consequence a reduction of the inter-hemispherical transfer in the posterior areas of the brain, because the inter-hemispherical fibres linking the occipital and inféro-temporal regions cross the splenium. The same thing occurred also in frontal area because the inter-hemispherical fibres cross it on the level of the knee and the rostral area of the corpus callosum.

### **Sleep studies of EEG activity**

Sleep involves the spontaneous activation of neurobiological systems that are either specific or shared with the waking state (McCormick et al., 1997; Steriade, 1990, 1993, 2000). Sleep EEG is generated through activation of intracortical networks and their reciprocal connection with thalamic afferent systems during a period of isolation from the environment (Steriade et al., 1993; McCormick et al., 1997). REM sleep is a state during which the central nervous system is spontaneously and endogenously activated. It thus constitutes an appropriate tool to characterize the functional organization of the thalamo-cortical loop, a neural networks on which EEG genesis is based (McCormick et al., 1997; Steriade et al., 1993). We have previously reported in ASD a decreased activity of visually determined sleep spindles during non-REM (Godbout et al., 1998, 2000; Limoges et al., 2005) suggesting a defective functioning of the thalamo-cortical loop in ASD. In a previous paper (Bolduc et al., 2008, not submitted), we have shown that, in REM sleep, the cortex of the ASD group display less cortical energy than those of controls, mainly in parieto-occipital areas. We also found (Daoust et al., 2004) that during REM sleep, persons with ASD, compared to controls, showed a selective, significantly lower absolute Beta spectral amplitude over the posterior regions of the scalp, i.e., on primary and associative cortical visual areas. Finally, Bolduc et al., (2005) reported a decreased in contrast between activation of left primary and secondary visual areas in high-functioning autism, suggesting an atypical EEG distribution over visual areas in REM sleep in HFA, while another study (Bolduc et al., 2002)

suggest that participants with autism showed a left prefrontal lateralization while controls showed a right frontal and a right occipital lateralization of the EEG during REM sleep.

### **Aim of the study**

The general aim of this study is to characterize the distribution and interregional hierarchy of EEG activity in two groups of participants, using inter- and intrahemispheric ratio of EEG activity: 1) typically developed young adults; 2) participants with ASD, a group suspected to display EEG signs of atypical cortical connectivity.

First, we expect to find a more diffuse pattern of EEG distribution in the ASD group compared to controls. This will be characterized by a ratio of 1:1 between the primary and nonprimary visual areas for the ASD group, reflecting an equipotent distribution of activity between these two areas, while this would not be the case for the typical people. Second we will also test to find whether the same results can be found regarding the distance between recording sites, i.e., proximal versus distal pairs. Third we predicted to find a less marked hemispherical lateralization in the ASD group than the typical group. Finally, in the light of work of Merica and Blois (1997), we suspect that this would be more marked for the Beta band.

## **Methods**

### **Subjects**

Twenty-four ASD participants with normal intelligence (23M, 1F; mean age  $21.1 \pm 3.6$  years) and 23 matched controls (21M, 2F; mean age :  $21.8 \pm 2.8$  years) participated in this study. The ASD group was composed by 16 HFA (15M, 1F ; mean age  $21.11 \pm 4.01$ ) and by 8 Asperger (8M; mean age  $23 \pm 3.12$ ) (See table 1). The diagnosis was based on the results of the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R: Lord et al., 1994), which one of the authors (L.M., who had received training on this instrument and who achieved a reliability of 0.9 with its developers) conducted with participants. Diagnosis was confirmed through screening by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM IV) (APA, 1994) criteria for ASD and differential axis-1 diagnoses combined with direct observation of the participant. All participants

who received diagnoses of AS were above the ADI-R cut-off for autism. Participants presented with no other current axis-I diagnoses besides ASD. Persons with AS were further characterized by an absence of language delay, echolalia, stereotyped language, or pronoun reversal. All patients were screened for psychiatric disorders through an in-depth clinical investigation performed by one of us (L.M., a psychiatrist) at the time of passing a standardized diagnostic instrument for autism; neurological comorbidity was assessed through file and anamnesis information. The comparison group included healthy controls recruited through advertisements in the community. They filled in a questionnaire asking for previous health disorders, diagnoses, treatments or hospitalization. The manual dominance was determined by a standard questionnaire of hand preferences (Oldfield, 1971). Only participants with a full-scale IQ of at least 80, as indicated by their results on the Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Edition (Wechsler, 1997) were included. All participants were free from a personal history of sleep disorders, chronic or current illness, recent history of night work, evidence of psychopathology or drug abuse or current use of central nervous system-active drugs. Participants were asked to keep a regular sleep-wake schedule for 14 days before coming to the laboratory, to complete a sleep diary during this period, and to refrain from napping during the day prior to the recording. Beverages containing caffeine and alcohol were not permitted after 12:00 noon. All participants received financial compensation for their involvement in this research. We followed the guidelines of the Declaration of Helsinki (BMJ 1991; 302: 1194) in obtaining their consent to participate, and the research project was approved by the Ethical Committee of the Institution where the study took place.

-- Insert table 1 about here : Characteristics of the participants recorded in the sleep laboratory --

### **Sleep recording**

All subjects were recorded for two consecutive nights using a Grass Neurodata Model 15 Acquisition System assisted by Harmonie 5.0B software (Stellate, Montréal, Canada). The first night was meant to adapt to experimental conditions as well as to formally screen sleep disorders, including sleep apneas and periodic leg movements. Oronasal airflow and thoracic and abdominal respiratory effort were monitored during the first night. Ten or more 10 s respiratory

flow pauses per hour of sleep were considered pathological. Periodic leg movements were recorded and scored according to standard criteria (Coleman, 1980; Montplaisir et al., 2000), with a pathological index set at >10 movements/h of sleep. Sleep was recorded and scored blind relative to group condition using 20-s epochs according to standard methods, including submental electromyogram (EMG) and periorbital electrooculogram (EOG) (Rechtschaffen and Kales, 1968). All polysomnographics data presented below are from the second night in laboratory.

### **EEG recordings and analysis**

The EEG electrode montage followed the guidelines of the American Electroencephalographic Society (1991). For 17 of the ASD and 15 of the controls group, a 22 electrode montage covered anterior (prefrontal: Fp<sub>1</sub>, Fp<sub>2</sub>; frontal: F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>7</sub>, F<sub>8</sub>, F<sub>2</sub>), centrottemporal (central: C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, Cp<sub>5</sub>, Cp<sub>6</sub>; temporal: T<sub>7</sub>, T<sub>8</sub>, Tp<sub>7</sub>, Tp<sub>8</sub>), and posterior (parietal: P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>, P<sub>z</sub>, P<sub>7</sub>, P<sub>8</sub>; occipital: O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>) cortical areas. For the others, a 12 electrode montage covered anterior (prefrontal: Fp<sub>1</sub>, Fp<sub>2</sub>; frontal: F<sub>7</sub>, F<sub>8</sub>), centrottemporal (central: C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>; temporal: T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>6</sub>), and posterior (occipital: O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>) cortical areas. Monopolar EEGs were referred to linked ears, each reference electrode having a serial 10 KOhm resistor for impedance equilibrium purposes (Pivik et al., 1993). Filter settings and amplification factors were as follow: EEG: 1/2 amplitude low frequency filter = 0.3 Hz, 1/2 amplitude high frequency filter = 100 Hz, gain x 1000 = 20. Records were digitized at a sampling rate of 256 Hz and stored for off-line visual inspection on a computer screen.

REM sleep EEG samples were made of 15 to 24 four-second segments taken, as much as possible, in equal proportions from the first four REM sleep periods and totaling 60 to 96 seconds of artifact-free EEG tracing. Particular attention was paid to discard segments of recordings containing EMG artifacts. REM sleep samples were taken during ocular quiescent periods. EEG samples were Fast-Fourier transformed with a resolution of 0.25 Hz and a cosine window smoothing. Power amplitude ( $\mu\text{v}$ ) was extracted using a commercial available package (Harmonie 5.0B, Stellate, Montréal) and spectral analysis was performed on total frequency power (0.75-19.75 Hz) and four frequency bands, namely Delta (0.75-3.75 Hz), Theta (4.0-7.75), Alpha (8.0-12.75 Hz) and Beta (13.0-19.75 Hz).

### Statistical analysis

All statistical tests were performed using a commercial package (Statistica version 6.0) with a criteria for significance set at 0.05. Participant's characteristics (age, IQ, cephalographic measure) were compared with a T-test for independent groups.

REM sleep EEG power amplitude was log transformed and statistical comparisons were performed as follows:

#### 1. Intrahemispheric analyses

A) Absolute EEG power. In order to evaluate regional activity with maximum statistical power, a first set of comparisons between groups was made by merging anterior (prefrontal: Fp<sub>1</sub>, Fp<sub>2</sub> and frontal: F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>7</sub>, F<sub>8</sub>, F<sub>z</sub>) and posterior (parietal: P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>, P<sub>z</sub>, P<sub>7</sub>, P<sub>8</sub> and occipital: O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>) electrodes. Analyses were performed using a 2 groups (ASD, controls) X 2 areas (anterior, posterior) repeated measures ANOVA for each frequency band with areas as the repeated measure. This was followed by post hoc planned T-tests.

A second set of analyses compared the two groups on each frequency band for each electrode, separately, using T-tests for independent group. This aimed at identifying which electrode could explain the significant *post-oc* tests described above. Complementary analysis compared the two groups on the remaining (centro-temporal), not hypothesis-driven, electrodes.

B) Intrahemispheric ratios. Inter-electrode activity ratios were calculated within each hemisphere between proximal (i.e., immediately neighboring electrodes) and between distal recording sites, using the following formula: [(posterior electrode - anterior electrode/posterior electrode + anterior electrode) \* 100] applied to power log transformed amplitudes values. A ratio higher than 0 is thus posteriorly biased and a ratio below 0 is anteriorly biased. T-tests for independent groups were used to compare ratios between ASD and controls. We then tested whether each group presented activity ratios that departed significantly from equilibrium, i.e., significantly

posteriorly or anteriorly biased. This was achieved by comparing the mean of each group to 0, with a T-Test for single means.

## 2. Interhemispheric analyses

EEG lateralization was quantified by the coefficient  $[(\text{right electrode} - \text{left electrode}) / (\text{right electrode} + \text{left electrode}) * 100]$ , applied to power log transformed amplitude values from homologous electrodes. A positive ratio is thus right biased and a negative ratio is left biased. A T-test for independent groups was used to compare ratios between ASD and controls. We then tested whether each group presented activity ratios that departed significantly from equilibrium, i.e., significantly right or left biased. This was achieved by comparing the mean of each group to 0, with a T-Test for single means.

## Results

No significant differences were found in REM sleep latency or duration nor in total sleep time between participants with ASD and control (Table 2).

### 1. Intrahemispheric analyses

A) Absolute power. We found a significant group X area interaction effect for Delta and for Total activity (see table 3). Post hoc comparisons showed that only controls displayed significant antero-posterior differences, characterized by a greater posterior total power (see table 4).

The electrode by electrode comparisons further documented on posterior area recording sites as significant contributed to the area effect described above (see table 5).

-- Insert table 3 about here : ANOVA 2X2--

-- Insert table 4 about here : Differences of the means for anterior and posterior regions, within each group, for frequency bands of interest, using T-test --

--Insert table 5 about here : Differences of the means of electrodes within posterior region, for total frequency band--

B) Intrahemispheric ratios. Table 6 presents proximal and distal ratio analysis, for each frequency bands, between groups. Tables 7 and 8 presents proximal and distal ratio analysis different from the equilibrium, for ASD and control group respectively. The ASD group generally showed a smaller antero-posterior ratio compared to the control group. This was particularly true for proximal and distal electrodes pairs in the Beta range, less so in the Theta range, as well as some distal pairs of electrodes in the Alpha range. It is noteworthy that no electrode pairs in the Delta range, and only one pair in the total spectrum, showed a significantly different ratio between groups.

The only cases where the ASD group showed a greater ratio than the control group involved electrode pairs for which the ASD group showed a significant anterior polarity, i.e., Tp8-C4 (a proximal pair) and Tp8-Fp2 (a distal pair) in the Beta range. Other electrode pairs for which the ASD group displayed a significant anterior polarity were also in the Beta range (see table 7): four additional distal pairs (T7-Fp1, T8-Fp2, Tp8-C4 and Tp8-Fp2) and one proximal pair (T8-F8). The control group showed only one electrode pair with a significant anterior polarity, and this was included in the anterior-biased list of the ASD group mentioned above, i.e., the distal pairs Tp8-Fp2 (see table 8). Therefore in only one case did we find a significant reversal of pattern between ASD and control group: the T7-Fp1 electrode pair was found to be significantly anterior-biased in ASD, significantly posteriorly-biased in controls, and the ratio was significantly different between groups. All effects were present in the Beta range.

-- Insert table 6 about here: Proximal and distal ratio analysis, for frequency bands with significant results, between groups, using T-test for independent groups --

-- Insert table 7 about here: Proximal and distal ratio analysis different from the equilibrium, for ASD group, using T-test for single mean --

-- Insert table 8 about here: Proximal and distal ratio analysis different from the equilibrium, for CTL group, using T-test for single mean --



## 2. Interhemispheric analyses

Differences between groups were found only on three parietal pairs of electrodes (see table 9). Lateralization of electrode pairs in each group was somewhat scattered. The most salient results were that ASD group showed a left lateralization of parietal electrodes (P3-P4) for all frequency bands while controls were not lateralized at this same pair. (see table 9).

-- Insert table 9 about here: Interhemispheric ratio analysis, for each frequency bands, using T-test for single mean and T-test for independent groups. Significant results only. --

## Discussion

The main finding of this study is that the cortical activity during REM sleep of participants with ASD is atypically distributed over the scalp surface, particularly in the antero-posterior axis and in the Beta range of EEG activity. Two sets of observation prove that these antero-posterior differences are not due to the simple effect of overall higher power values in controls. First, differences in absolute EEG power values were found in the Delta band while antero-posterior ratio differences were exclusively found in the Beta band. Secondly, some pairs of proximal and distal electrodes showed a ratio difference even if the EEG amplitude was not significantly different between groups while some ratios were not different even if single recording sites were different between groups. At the interhemispheric level, significant results were mostly concentrated at the parasagittal and parietal level, with ASD participants being left-lateralized while control participants were not.

At the macroscopic level, we found a significant bias of absolute EEG power toward higher posterior area values in control participants, mainly in the Delta frequency range, while it was more evenly distributed in the ASD group. When the analysis focused on single pairs of electrodes, the same pattern was found. This confirms and extends our previous study (Bolduc et al, 2008, not submitted) in which ASD participants were found to have a lower EEG absolute power amplitude, especially in posterior areas, compared to control participants. The posterior bias of EEG activity during REM sleep in the control group reflects patterns found in brain

imaging studies. PET study have shown that mesio-temporal and posterior cortices are activated in REM sleep while frontal and parietal areas are known to be relatively quiescent (for a review, see Maquet, 2000). Brain imaging studies have also shown that the activity of primary and associative visual areas are negatively correlated during REM sleep while a positive correlation is found during wakefulness (Braun et al., 1998).

Theses observations of EEG redistribution in ASD suggest the presence of a cortical reallocation phenomenon. This concept was first applied to ASD by Waterhouse (1988), in the particular case of special talents. The author proposed that the cerebral tissue may “not be completely function-adapted” in ASD, where “a unique organization of the tissue representing the end points of the visual and auditory processing system” may prevail. The physiopathology of ASD could support this, as discussed below.

Indeed, studies suggest that atypicalities in cellular migration could influence cortical organization in ASD (Laurence and Fatemi, 2005). In particular, Casanova et al. (2002) and Buxhoeveden et al. (2004) have shown a reduced neuropil space of cortical columnar of frontal lobe in ASD. Bailey (1998) have shown an increase in frontal cortical neuronal density that could suggest atypicalities in neuronal proliferation, migration, and apoptosis. Courchesne and Pierce (2005) suggest that the large pyramidal neurons in ASD patients, particularly in frontal cortex, could be particularly vulnerable to early growth dysregulation of the brain size. Indeed, the connections between antero-posterior areas take place at the same time of the transitory stop of the brain growth in ASD (Courchesne and Pierce, 2005). The link between areas that must be take place in this period could be affected and thus affect the normal interaction with the whole brain.

Courchesne et al. (2001), in a cross-sectional MRI study, showed an abnormal developmental trajectory of white matter in ASD children and adolescent. In fact, relative to controls, ASD children show increased cerebral and cerebellar white matter volume, whereas adolescent had reduced cerebral white matter volume. Carper et al. (2002) have shown that white matter in frontal and parietal lobes was significantly larger in children with ASD. In a study using

diffusion tensor imaging, Barnea-Goraly et al. (2004) suggested that white matter structure was disrupted in children and adolescent with HFA. Indeed, aberrant white matter was found adjacent to ventromedial prefrontal cortices, superior temporal sulcus bilaterally, in the temporal lobes near amygdala, in occipitotemporal tracts, corpus callosum, in the anterior cingulated gyri and the temporoparietal junctions. While these observations might be relevant to an atypical period of development of the brain in autism, it is also reported that brain volume in adults with ASD is equal to that of typically developed individuals. It is possible, thus, that this atypical brain development left microscopic sequels and that density of axons, glial cells or myelin could influence information processing.

In a functional point of view, our results are congruent with the atypical hierarchy hypothesis of information processing in autism. Bertone et al. (2003, 2005) have show that ASD, contrary to received ideas, do not show deficit in macroscopic visual processing of informations, process by dorsal (magnocellular) way, neither a superiority of microscopic visual processing information, process by the ventral (parvocellular) way. They rather show that persons with ASD have difficulties to process complex informations, i.e., that need the coordination of several cortical regions, at it was previously hypothesed by Minshew (1997). It appears indeed in ASD that even if simple characteristics of stimuli are correctly isolated by primary areas, an excessive lateral inhibitory between columnars may not permit the integration of all the component. If the information is processed independently in each column, the integration of the stimuli characteristics is thus difficult to achieve. The information stay, in a way, trapped by a microcolumnar, because of this excessive lateral inhibition between columnars (for a review, see Mottron et al., 2006). That what reflects the atypical inter-regional relationships described in the present paper.

This explication is coherent with the hypothesis of local overconnectivity first proposed by Belmonte et al (2004), embedded in the long range underconnectivity, first proposed by Frith (2003). In concern to theses models, tasks requiring the cooperation of distant areas of the cortex, particularly the frontal and temporal lobes (Castelli et al., 2002; Courchesne and Peirce, 2005; Frith, 2003; Just et al., 2004; Koshino et al., 2005) cause a little synchronisation of theses

regions, while tasks involving restrain portion of the brain cause an over synchronisation of implicated regions.

The brain of persons with ASD thus show a cortical allocation of energy that is different from typical individuals. The present study thus support the hypothesis according to which the cortical energy hierarchy, in REM sleep, is made preferentially in posterior areas in typically individual's brain, while it is more evenly distributed in ASD persons.

**Table 1: Characteristics of the participants recorded in the sleep laboratory**

	Controls (n= 23)	ASD (n= 24)	<i>p</i> Controls vs ASD
Male/Female	21/2	23/1	-
Age Mean±SD	21.8 ± 2.8	21.1±3.06	0.41
Manual Dominance L/A/R	2/0/21	3/2/19	-
Full IQ Mean±SD	110.33±12.73	101.05±11.80	0.09

Statistical comparisons were made using T-tests for independent groups. IQ = intelligence quotient. L=left handed, A=Ambidextrous, R=Right handed. – not calculated.

**Table 2: Sleep parameters**

REM sleep parameters (means±SEM) in ASD and control participants

Sleep parameters	Controls	ASD	P
Sleep latency (min)	11.80±8.53	20.99±15.69	0.02
REM sleep latency (min)	81.12±35.48	80.19±27.94	0.92
Total sleep time (min)	454.03±44.39	424.97±77.23	0.12
REM sleep duration (min)	99.58±20.45	95.92±41.75	0.71
No. REM sleep periods	5.00±0.90	4.29±0.95	0.01

Groups were compared with t tests for independent samples.

**Table 3: Anova 2X2**

Frequency bands	Group effect	Region effect	Interaction effect
Beta	<b>F(6.80)=1.23,p=0.02*</b>	F(0.83)=1.23,p=0.37	F(1.65)=1,p=0.21
Alpha	F(3.37)=1.23,p=0.08	<b>F(190.01)=1.23,p=0.00*</b>	F(3.08)=1,p=0.09
Theta	<b>F(4.47)=1.22,p=0.046*</b>	<b>F(1153.82)=1.22,p=0.00*</b>	F(3.56)=1,p=0.07
Delta	F(1.80)=1.22,p=0.19	<b>F(10.01)=1.22,p=0.004*</b>	<b>F(6.99)=1,p=0.01*</b>
Total	F(2.91)=1.22,p=0.1	<b>F(41.65)=1.22,p=0.00*</b>	<b>F(7.38)=1,p=0.01*</b>

**F=df,p**

**\*P < 0.05**

**Table 4: Differences of the means for anterior and posterior regions, within each group, for frequency bands of interest, using T-test**

	Anterior area		Posterior area		Planned post-hoc comparisons			
	1- ASD	2- CTL	3- ASD	4- CTL	1 vs 3	2 vs 4	1 vs 2	3 vs 4
Delta	1.58±0.19	1.56±0.21	1.58±0.13	1.72±0.22	0.82	0.06	0.97	0.08
Total	1.79±0.18	1.82±0.19	1.80±0.12	1.98±0.17	0.66	<b>0.005*</b>	0.82	<b>0.03*</b>

\*P < 0.05

**Table 5: Differences of the means of electrodes within posterior region, for total frequency band**

Electrodes	Bands	Groups		P
		ASD	Controls	
O1	Total	1.90±0.24	2.08±0.23	0.05
O2	Total	1.90±0.24	2.07±0.21	<b>0.048*</b>
P7	Total	1.73±0.21	1.78±0.22	0.53
P8	Total	1.68±0.25	1.79±0.20	0.17
P3	Total	1.86±0.15	1.98±0.17	0.06
P4	Total	1.85±0.17	1.98±0.15	<b>0.046*</b>
Pz	Total	1.96±0.17	2.08±0.15	<b>0.049*</b>
O1	Delta	1.63±0.26	1.82±0.28	0.07
O2	Delta	1.63±0.26	1.82±0.24	0.05
P7	Delta	1.45±0.25	1.51±0.25	0.57
P8	Delta	1.42±0.29	1.52±0.22	0.31
P3	Delta	1.59±0.17	1.73±0.20	0.06
P4	Delta	1.59±0.18	1.72±0.18	0.05
Pz	Delta	1.71±0.18	1.84±0.17	0.06

\*P < 0.05

**Table 6: Proximal and distal ratio analysis, for frequency bands with significant results, between groups, using T-test for independent groups**

	Pairs	Beta			Alpha			Theta			Total		
		ASD	CTL	P	ASD	CTL	P	ASD	CTL	P	ASD	CTL	P
Proximal	O1-P7	38.99± 29.05	73.28± 18.33	<0.01			-	183.08± 120.82	289.49± 76.23	<0.01			-
	O2-P8	40.14± 24.93	69.85± 26.60	<0.01			-			-	270.10± 45.88	302.59± 38.43	0.04
	TP8-C4	-34.62± 33.57	3.40± 42.51	<0.01			-			-			-
	P8-C4	-2.25± 27.24	33.70± 32.28	<0.01			-			-			-
Distal	O1-F7	44.85± 25.57	76.87± 15.27	<0.01			-	130.57± 41.59	159.58± 25.90	0.04			-
	O2-F8	43.41± 22.86	73.53± 23.43	<0.01			-	131.13± 40.04	157.00± 26.85	0.04			-
	O1-Fp1	41.59± 27.79	75.53± 16.68	<0.01			-	132.11± 43.67	163.25± 27.18	0.03			-
	O2-Fp2	41.24± 24.22	72.93± 23.68	<0.01			-	132.48± 41.85	160.55± 28.67	0.04			-
	O1-Tp7	43.79± 26.62	75.16± 16.95	<0.01			-	130.40± 41.18	161.77± 28.94	0.03			-
	O2-Tp8	44.10± 24.48	72.25 ± 24.39	<0.01			-	130.48± 38.44	158.92± 30.27	0.03			-
	O1-T7	46.67± 24.93	76.89± 15.56	<0.01			-	130.22± 40.93	157.67± 25.16	0.04			-
	O2-T8	46.21± 22.51	74.00± 22.89	<0.01			-	129.98± 38.75	154.54± 25.61	0.04			-
	P7-F7	25.27± 31.58	48.28± 20.23	0.03			-			-			-



P8-F8	11.33± 23.04	45.47± 24.72	<0.01	77.30± 39.11	104.05± 31.49	0.04			-			-
P8-Fp2	7.13± 25.44	43.41± 25.04	<0.01	75.47± 42.62	104.07± 32.81	0.04			-			-
TP7-F7	1.15± 34.87	23.53± 21.14	0.04			-			-			-
TP8-F8	-14.92± 28.66	22.42± 30.70	<0.01	38.05± 37.10	66.98± 39.49	0.04			-			-
TP8-Fp2	-21.13± 32.70	18.77± 32.12	<0.01	32.51± 42.23	64.44± 42.21	0.04			-			-

**Legend: - not significant**

**Table 7: Proximal and distal ratio analysis different from the equilibrium, for ASD group, using T-test for single mean**

	Pairs	Beta		Alpha		Theta		Delta		Total	
		ASD	P	ASD	P	ASD	P	ASD	P	ASD	P
Proximal	F7-Fp1	44.85± 25.57	<0.01		-	80.98± 49.68	<0.01	189.68± 46.06	<0.01	228.39± 42.00	<0.01
	F8-Fp2		-		-	80.71± 50.92	<0.01	185.79± 51.26	<0.01	226.42± 44.98	<0.01
	P7-C3		-	84.75± 47.85	<0.01	105.42± 47.28	<0.01	193.39± 45.46	<0.01	248.91± 39.28	<0.01
	P8-C4		-	72.77± 48.42	<0.01	92.98± 50.56	<0.01	185.38± 54.63	<0.01	239.71± 45.44	<0.01
	T7-F7		-		-	67.20± 55.77	<0.01	156.59± 56.78	<0.01	204.29± 51.11	<0.01
	T8-F8	-31.99± 33.29	<0.01		-	50.50± 63.23	0.01	145.78± 66.52	<0.01	193.22± 58.43	<0.01
Distal	O1-Tp7	43.79± 26.62	<0.01	121.32± 49.33	<0.01	130.40± 41.18	<0.01	214.73± 49.30	<0.01	264.97± 44.24	<0.01
	O2-Tp8	44.10± 23.48	<0.01	121.17± 46.36	<0.01	130.48± 38.44	<0.01	213.78± 51.09	<0.01	262.68± 45.25	<0.01
	O1-T7	46.67± 24.93	<0.01	120.03± 46.05	<0.01	130.22± 40.93	<0.01	212.62± 48.81	<0.01	261.63± 44.77	<0.01
	O2-T8	42.21± 26.51	<0.01	119.02± 42.01	<0.01	129.98± 38.75	<0.01	211.49± 50.65	<0.01	259.24± 45.16	<0.01
	O1-P7	43.79± 22.62	<0.01	123.79± 53.94	<0.01	183.08± 120.82	<0.01	212.28± 49.81	<0.01	271.78± 44.83	<0.01
	O2-P8	40.14± 24.93	<0.01	123.54± 51.86	<0.01	106.23± 43.33	<0.01	218.91± 51.46	<0.01	270.11± 45.88	<0.01
	T7-Fp1	-26.13± 47.57	<0.05		-	62.83± 59.98	<0.01	158.43± 57.94	<0.01	208.07± 51.31	<0.01
	T8-Fp2	-39.59± 37.55	<0.01		-	43.41± 68.80	0.02	146.76± 67.65	<0.01	196.73± 58.06	<0.01
	O1-F7	44.85± 25.57	<0.01	119.64± 45.17	<0.01	130.57± 41.59	<0.01	218.01± 47.64	<0.01	266.57± 43.15	<0.01

O2-F8	43.41± 22.89	<0.01	119.22± 42.81	<0.01	131.13± 40.04	<0.01	217.95± 49.23	<0.01	266.43± 43.64	<0.01
O1-Fp1	41.59± 27.79	<0.01	120.24± 46.76	<0.01	132.11± 43.67	<0.01	222.82± 48.34	<0.01	272.58± 43.19	<0.01
O2-Fp2	41.23± 24.22	<0.01	120.21± 45.59	<0.01	132.48± 41.85	<0.01	223.59± 48.64	<0.01	273.19± 42.92	<0.01
P7-F7	25.27± 31.58	0.01	87.73± 39.56	<0.01	106.34± 42.80	<0.01	189.49± 47.99	<0.01	240.49± 41.22	<0.01
P8-F8		-	77.30± 39.11	<0.01	96.29± 45.49	<0.01	182.20± 56.97	<0.01	232.22± 47.93	<0.01
P7-Fp1	20.29± 35.86	0.04	86.58± 41.56	<0.01	106.13± 45.13	<0.01	193.23± 48.50	<0.01	245.77± 41.14	<0.01
P8-Fp2		-	75.47± 42.63	<0.01	94.56± 48.94	<0.01	185.88± 57.18	<0.01	237.70± 47.37	<0.01
Tp7-F7		-	49.60± 35.86	<0.01	81.66± 43.83	<0.01	167.36± 54.26	<0.01	217.08± 45.51	<0.01
Tp8-F8		-	38.05± 37.10	<0.01	65.38± 51.94	<0.01	156.70± 64.55	<0.01	205.99± 53.67	<0.01
Tp7-C3		-	37.51± 45.16	<0.01	75.73± 49.30	<0.01	169.48± 52.50	<0.01	228.87± 43.20	<0.01
Tp8-C4	-34.62± 33.57	<0.01		-	55.69± 61.28	<0.01	157.73±6 63.42	<0.01	211.64± 51.53	<0.01
Tp7-Fp1		-	45.26± 39.00	<0.01	79.15± 47.00	<0.01	169.82± 55.14	<0.01	221.41± 45.41	<0.01
Tp8-Fp2	-21.13± 32.70	0.02	32.51± 42.23	0.01	60.23± 58.27	<0.01	158.50± 65.66	<0.01	210.20± 53.46	<0.01

**Legend: - not significant**

**Table 8: Proximal and distal ratio analysis different from the equilibrium, for CTL group, using T-test for single mean**

	Pairs	Beta		Alpha		Theta		Delta		Total	
		CTL	P	CTL	P	CTL	P	CTL	P	CTL	P
Proximal	F7-Fp1	21.88± 26.01	<0.01	21.88± 26.01	0.01	82.25± 23.58	<0.01	178.85± 25.52	<0.01	221.28± 21.93	<0.01
	F8-Fp2		-		-	81.14± 29.59	<0.01	178.73± 25.68	<0.01	221.30± 24.39	<0.01
	P7-C3	30.93± 32.66	<0.01	96.23± 42.14	<0.01	121.57± 40.88	<0.01	208.08± 45.94	<0.01	262.64± 38.96	<0.01
	P8-C4	33.70± 32.28	<0.01	103.83± 38.71	<0.01	121.99± 38.08	<0.01	209.04± 40.31	<0.01	263.95± 33.87	<0.01
	T7-F7		-	34.20± 23.85	<0.01	67.18± 25.63	<0.01	145.94± 28.90	<0.01	198.01± 23.13	<0.01
	T8-F8		-	24.62± 40.70	0.03	60.12± 34.33	<0.01	145.06± 29.44	<0.01	195.18± 28.12	<0.01
Distal	T7-Fp1	41.14± 25.73	<0.01	29.43± 26.67	<0.01	64.20± 28.38	<0.01	148.45± 30.18	<0.01	202.57± 23.78	<0.01
	T8-Fp2		-		-	56.12± 38.58	<0.01	147.58± 31.17	<0.01	199.48± 29.20	<0.01
	O1-F7	76.87± 15.28	<0.01	146.23± 30.21	<0.01	159.58± 25.90	<0.01	246.08± 41.72	<0.01	291.79± 33.79	<0.01
	O2-F8	73.54± 23.43	<0.01	145.05± 36.23	<0.01	157.00± 26.85	<0.01	246.45± 38.22	<0.01	291.15± 33.12	<0.01
	O1-Fp1	75.53± 16.68	<0.01	148.37± 31.86	<0.01	163.25± 27.18	<0.01	253.0143 43.74	<0.01	299.52± 35.32	<0.01
	O2-Fp2	72.93± 23.68	<0.01	146.92± 37.53	<0.01	160.55± 28.67	<0.01	253.30± 40.32	<0.01	298.52± 35.03	<0.01
	O1-Tp7	75.16± 16.95	<0.01	150.77± 33.49	<0.01	161.77± 28.94	<0.01	244.69±4 44.98	<0.01	293.60± 37.48	<0.01
	O2-Tp8	72.25± 24.39	<0.01	149.88± 40.39	<0.01	158.92± 30.27	<0.01	245.70± 42.42	<0.01	293.26± 37.80	<0.01
	O1-T7	76.89± 15.56	<0.01	146.94± 30.72	<0.01	157.67± 25.16	<0.01	238.99± 41.07	<0.01	286.12± 33.64	<0.01

O2-T8	74.00± 22.89	<0.01	145.32± 36.46	<0.01	154.54± 25.61	<0.01	239.36± 38.37	<0.01	284.83± 33.41	<0.01
O1-P7	73.28± 18.33	<0.01	155.95± 37.70	<0.01	289.49± 76.23	<0.01	254.10± 50.06	<0.01	304.10± 41.60	<0.01
O2-P8	69.85± 26.60	<0.01	154.03± 42.44	<0.01	128.65± 49.55	<0.01	253.77±4 44.18	<0.01	302.59± 38.43	<0.01
P7-F7	48.28± 20.23	<0.01	101.89± 30.37	<0.01	121.61± 35.24	<0.01	198.97± 42.54	<0.01	249.54± 35.49	<0.01
P8-F8	45.47± 24.73	<0.01	104.05± 31.49	<0.01	119.33± 33.78	<0.01	199.03±3 37.09	<0.01	249.34± 31.74	<0.01
P7-Fp1	41.33± 26.16	<0.01	97.37± 35.59	<0.01	119.88± 37.67	<0.01	202.04± 43.42	<0.01	252.72± 37.44	<0.01
P8-Fp2	43.41± 25.04	<0.01	104.07± 32.81	<0.01	120.50± 35.96	<0.01	204.16± 39.07	<0.01	255.59± 33.36	<0.01
Tp7-F7	23.53± 21.14	<0.01	49.60± 35.86	<0.01	94.29± 36.33	<0.01	166.81± 37.79	<0.01	220.26± 31.68	<0.01
Tp8-F8	40.14± 24.93	<0.01	66.98± 39.49	<0.01	91.66± 40.33	<0.01	168.71± 39.02	<0.01	221.13± 35.23	<0.01
Tp7-C3		-	50.31± 42.29	<0.01	87.67± 43.95	<0.01	173.01± 40.81	<0.01	230.87± 34.76	<0.01
Tp8-C4		-	56.30± 51.38	<0.01	88.57± 47.20	<0.01	175.96± 42.65	<0.01	233.52± 37.64	<0.01
Tp7-Fp1		-	59.27± 33.82	<0.01	90.00± 39.77	<0.01	168.71± 38.47	<0.01	222.51± 33.51	<0.01
Tp8-Fp2	-21.13± 32.70	0.02	64.44± 42.21	<0.01	90.50± 43.58	<0.01	172.39± 65.66	<0.01	226.39± 36.57	<0.01

**Legend: - not significant**

**Table 9 Interhemispheric ratio analysis, for each frequency bands, using T-test for single mean and T-test for independent groups. Significant results only.**

Pairs	Bands	ASD different from the equilibrium		CTL different from the equilibrium		P differences inter-groups
		ASD	p ASD	CTL	P CTL	
O1_O2	Theta	-6.36±3.93	<0.01	-7.81±4.32	<0.01	-
P7_P8	Theta	-17.96±9.88	<0.01	-10.33±8.61	<0.01	0.03
P7_P8	Alpha		-		-	0.04
P3_P4	Delta	-0,88±1.36	0.03		-	-
P3_P4	Theta	-1.26±1.98	0.03		-	-
P3_P4	Alpha	-1.66±2.95	0.04		-	-
P3_P4	Beta	-2.63±3.11	<0.01		-	0.04
P3_P4	Total	-0.79±1.19	0.02		-	-
Tp7_Tp8	Delta		-	2.37±3.39	0.02	-
Tp7_Tp8	Total		-	2.01±3.55	0.04	-
Cp5_Cp6	Delta		-	-0.98±1.56	0.03	-
Cp5_Cp6	Theta	-2.10±3.62	0.03	-1.18±2.72	-	-
C3_C4	Delta		-	-0.78±1.00	<0.01	-
C3_C4	Theta		-	-0.77±1.12	0.02	-
C3_C4	Total		-	-0.62±0.80	<0.01	-
F3_F4	Theta		-	-1.03±1.66	0.03	-
Fp1_Fp2	Theta	9.92±6.26	<0.01	12.73±3.62	<0.01	-

**Legend: - not significant**

## References

American Electroencephalographic Society. Guidelines for standard electrode position nomenclature. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1991; 3: 38-42.

American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4e éd., DSM-IV. 1994 Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

Bailey, A., Luther, P., Dean, A., Harding, B., Janota, I., Montgomery, M. et al. A clinicopathological study of autism. *Brain* 1998;121:889-905.

Baird G, Charman T, Baron-Cohen S, Cox A, Swettenham J, Wheelwright S, Drew T. A screening instrument for autism at 18 months of age: a 6-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 694-702.

Barnea-Goraly, N., Kwon, H., Menon, V., Eliez, S., Lotspeich, L., Reiss, A.L. White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol. Psychiatry* 2004;55:323-326.

Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L. M., Carper, R. A., Webb, S. J. Autism and abnormal development of brain connectivity. *The Journal of Neuroscience* 2004; 24: 9228-9231.

Bertone A, Mottron L, Jelenic P, Faubert J. Motion perception in autism: a "complex" issue. *J Cogn Neurosci.* 2003;15(2):218-25.

Bertone A, Mottron L, Jelenic P, Faubert J. Enhanced and diminished visuo-spatial information processing in autism depends on stimulus complexity. *Brain* 2005;128(Pt 10):2430-41.

Bolduc, C., Daoust, A.M., Limoges, E., Mottron, L., Godbout, R. Abnormal lateralization of REM sleep in Autistic Spectrum Disorders. *Sleep* 2002; 25 (*Suppl.*): A16

Bolduc, C., Limoges, E., Chevrier, E., Mottron, L., Godbout, R. EEG Activity During REM Sleep in Autism: Primary vs Non-Primary Visual Areas. *Sleep* 2005;28 (*suppl.*): A306.

Bolduc, C., Limoges, E., Daoust, A.M., Chevrier E., Mottron,L., Godbout, R. EEG Mapping During REM Sleep In Autistic Spectrum Disorder. 2008. Not submitted

Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesensten, N. J., Gwadry, F., Carson, R. E., Varga, M., Baldwin, P., Belenky, G. and Herscovitch, P. Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science*, 1998; 279: 91-95.

- Buxhoeveden, D., Semendeferi, K., Schenker, N., Courchesne, E. Decreased Cell Column Spacing in Autism. Society for Neuroscience, San Diego, CA 2004;30.
- Carper, R.A., Moses, P., Tigue, Z.D., Courchesne, E. Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *NeuroImage* 2002;16: 1038-1051.
- Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 2002a; 58:428-432.
- Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Asperger's syndrome and cortical neuropathology. *J Child Neurol* 2002b; 17:142-145.
- Castelli, F., Frith, C., Happe, F., Frith, U. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain* 2002;125:1839-1849.
- Chakrabarti S , Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA* 2001; 285(24): 3093-99.
- Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. *Ann Neurol* 1980; 8(4):416-21.
- Courchesne E, Pierce K. Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. *Int J Dev Neurosci.* 2005;23(2-3):153-70.
- Courchesne, E., Karns, CM., Davis, HR., Ziccardi, R., Carper, RA., Tigue, ZD et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder:An MRI study. *Neurology* 2001;57:245-254.
- Daoust, AM., Limoges, E., Bolduc, C., Mottron, L., Godbout, R. EEG spectral analysis of wakefulness and REM sleep in high functioning autistic spectrum disorders. *Clinical Neurophysiology* 2004;115:1368-1373.
- Fombonne, E Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: An update. *Journal of autism and developmental disorders* 2003;33: 365-382.
- Fombonne E, Heavey L, Smeeth L, Rodrigues LC, Cook C, Smith PG, Meng L, Hall AJ. Validation of the diagnosis of autism in general practitioner records. *BMC Public Health* 2004; 4:5.
- Frith, C.. What do imaging studies tell us about the neural basis of autism. In: Bock, & Goode (Eds.), *Autism: Neural basis and treatment possibilities.* (pp. 149–176). Chichester, U.K: John Wiley & Sons 2003.



- Godbout, R., Bergeron, C., Stip, E., Mottron, L. A Laboratory Study of Sleep and Dreaming in a Case of Asperger's Syndrome. *Dreaming*, 1998; 8 (2) : 75-88.
- Godbout, R., Bergeron, C., Limoges, E., Stip, E., Mottron, L. A laboratory study of sleep in Asperger's syndrome. *NeuroReport* 2000;11-1,127-130.
- Honda H, Shimizu Y, Misumi K, Niimi M, Ohashi Y. Cumulative incidence and prevalence of childhood autism in Japan. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 671-2.
- Just, M.A., Cherkassky, V.L., Keller, T.A., Minshew, N.J. Cortical activation and synchronization during sentences comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain* 2004;127:1811-1821.
- Kielinen M, Linna SL, Moilanen I. Autism in Northern Finland. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2000; 9: 162-7.
- Koshino, H., Carpenter, P.A., Minshew, N.J., Cherkassky, V.L., Keller, T.A., Just, M.A. Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism. *NeuroImage*. 2005;24:810-821.
- Kujala, T., Alho, K., Naatanen, R. Cross-modal reorganisation of human cortical functions. *Trends neurosciences*. 2000;23(3):115-120.
- Laurence, J.A., Fatemi, S.H. Glial fibrillary acidic protein is elevated in superior frontal, parietal and cerebellar cortices of autistic subjects. *Cerebellum*. 2005;4(3):206-10
- Limoges E, Mottron L, Bolduc C, Berthiaume C, Godbout R. Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain*. 2005;128(Pt 5):1049-61.
- Macintosh KE, Dissanayake C. Annotation: The similarities and differences between autistic disorder and Asperger's disorder: a review of the empirical evidence. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45: 421-34.
- McCormick DA, Bal T. Sleep and arousal: Thalamocortical mechanisms. *Annu.Rev.Neurosci*. 1997;20:185-215.
- Maquet P. Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res*. 2000;9(3):207-31. Review.
- Minshew, NJ, Sweeney, JA, Bauman ML Neurological aspects of autism, in: *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*, D. Cohen, F.Volkmar (eds.). John Wiley & Sons, Inc., USA: Chapter 1997; 16, 344-369

- Minshew NJ, Goldstein G, Siegel DJ. Neuropsychologic functioning in autism: profile of a complex information processing disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 1997;3(4):303-16.
- Montplaisir J, Michaud M, Denesle R, Gosselin A. Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. *Sleep Med* 2000; 1(2):163-167.
- Mottron L, Belleville S. A study of perceptual analysis in a high-level autistic subject with exceptional graphic abilities. *Brain Cogn.* 1993;23(2):279-309
- Mottron, L., Burack, J., Stauder, J., Robaey, P. Perceptual processing among high-functioning persons with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 1999b; 40(2), 203-212
- Mottron L, Burack, J. Enhanced perceptual functioning in the development of autism. In: J.A. Burack, T.Charman. N.Yrmiya, P. Zelazo, (eds), *The development of autism: Perspectives from theory and research*, Mahwah (NJ): Lawrence Erlbaum Associates. 2001, pp 131-148.
- Mottron, L, Burack, J., Iarocci, G. Belleville, S., Enns, J. Locally oriented perception with intact global processing among adolescents with high functioning autism: evidence from Multiple Paradigms. *J. Child Psychology and Psychiatry* 2003; 44(6): 906-913.
- Mottron,L., Dawson,M., Soulieres, I., Hubert, B., Burack J. Enhanced Perceptual Functioning in Autism: An Update, and Eight Principles of Autistic Perception. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2006; 36 (1): 27-43
- Oldfield, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 1971; 9, 97-113.
- Pivik RT., Broughton RJ, Coppola, R., Davidson RJ., Fox N., Nuwer MR. Guidelines for the recording and quantitative analysis of the electroencephalographic activity in research context. *Psychophysiology* 1993; 30: 547-558.
- Plaisted K, Swettenham J, Rees L Children with autism show local precedence in a divided attention task and global precedence in a selective attention task. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1999; 40(5):733-42.
- Rechtschaffen, A., Kales, A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information/Brain Research Institute, 1968 UCLA.

Rinehart NJ, Bradshaw JL, Moss SA, Brereton AV, Tonge BJ. Atypical interference of local detail on global processing in high-functioning autism and Asperger's disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2000;41(6):769-78.

Rinehart NJ, Bradshaw JL, Brereton AV, Tonge BJ. Lateralization in individuals with high-functioning autism and Asperger's disorder: a frontostriatal model. *J Autism Dev Disord*. 2002;32(4):321-331.

Shah A, Frith U. Why do autistic individuals show superior performance on the block design task? *J Child Psychol Psychiatry*. 1993;34(8):1351-64.

Steriade M, Jones EG, Llinás RR. *Thalamocortical oscillations and signaling*. New York: Wiley, 1990.

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

Steriade M. Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep states. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Saunders, 2000:93-111.

Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. Autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines* 2004;45(1):135-70.

Waterhouse, L. speculations on the neuroanatomical substrate of special talents. In Opler LK and Fein D, eds. *The exceptional brain: Neuropsychology of talent and special abilities*. pp.493-512. 1988.

Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1997.

## **Discussion générale**

## **8. Retour sur les résultats**

Le premier article de cette thèse met en évidence que les adultes TSA, lorsqu'on les compare à des adultes au développement typique, présentent à l'EEG au cours du SP une puissance spectrale moindre et distribuée de façon plus diffuse. Ces résultats ont été remarqués pour l'ensemble des bandes de fréquences étudiées. Cette atténuation de la puissance s'objective au niveau des régions postérieures du cerveau (occipitales et temporo-pariétales) mais non au niveau des régions antérieures. Le deuxième article montre que les personnes TSA ne présentent pas la polarité postérieure retrouvée dans le groupe de comparaison mais qu'ils présentent une latéralisation gauche qui n'a pas été trouvée chez les sujets témoins.

### **8.1 Étude de la puissance spectrale corticale au cours du SP**

Pour cette étude, nous avons effectué une quantification de l'EEG au cours du SP chez 17 personnes TSA de haut niveau et 15 personnes au développement typique. Globalement, nous avons conclu que les personnes TSA présentent au cours du SP une plus faible puissance EEG, pour toutes les bandes de fréquences étudiées, comparativement aux personnes typiques. Plus précisément, nous avons mis en évidence que l'activité Alpha était significativement réduite chez les personnes TSA par rapport à celle du groupe contrôle en ce qui concerne les électrodes temporo-pariétales droites. Nous avons aussi observé que l'activité des bandes de fréquences Bêta et Thêta était moindre chez le groupe TSA, particulièrement dans les régions pariéto-occipitales bilatérales, tandis que les activités Delta et totale était réduites au niveau occipital, bilatéralement.

Ces résultats confirment notre hypothèse de départ en répliquant, à l'aide d'un montage plus diversifié et avec plus de participants, les résultats obtenus par une de nos études précédentes (Daoust et al., 2004). En effet, elle suggérait qu'au cours du SP les personnes TSA montrent moins d'énergie corticale que les personnes typiques, particulièrement dans les régions pariéto-occipitales.

## 8.2 Étude de la distribution de l'activité corticale au cours du SP

Le deuxième article de cette thèse a comparé le ratio de l'activité EEG entre les régions antérieures et postérieures du cerveau ainsi que les régions droites et gauches de 23 sujets au développement typique et 24 adultes TSA de haut niveau au cours du SP. Dans un premier temps, l'étude a mis en évidence que les personnes typiques présentent une plus grande énergie corticale dans les régions postérieures qu'antérieures, alors que les personnes TSA ne présentaient aucune polarité de ce genre. Il est à noter que nous avons montré dans la première étude de cette thèse que les personnes typiques présentaient une puissance de l'EEG qui était plus forte que celle des personnes TSA et ce pour toutes les bandes de fréquences. Nous suggérons toutefois que le biais vers les régions postérieures trouvé dans la présente étude ne peut être uniquement attribuable au fait que la puissance spectrale de base serait « naturellement » plus forte chez le groupe témoin. En effet, l'augmentation de la puissance de l'EEG des personnes typiques au niveau de la région occipitale avait été trouvée uniquement dans la bande de fréquence Delta alors que le ratio suggérant un biais postérieur a été trouvé dans la bande de fréquence Bêta seulement. De plus, certaines paires d'électrodes proximales et distales ont montré une différence de ratio même si leur amplitude de base n'était pas différente. À l'inverse, certaines paires d'électrodes proximales et distales n'ont pas montré de différence de ratio alors qu'il existait une différence significative dans leur puissance de base.

Les résultats de cette étude demeurent cohérents avec nos hypothèses de départ, qui prédisaient que la distribution de l'énergie corticale se ferait de façon plus diffuse chez les personnes TSA que chez les individus typiques. Ainsi, il semble qu'il existerait bel et bien une différence dans la hiérarchisation de la distribution de la puissance spectrale à travers le cerveau au cours du SP, du moins dans un axe antéro-postérieur. En effet, les personnes typiques activent préférentiellement les régions postérieures du cerveau au détriment des aires antérieures alors qu'il n'existe pas de telle activation préférentielle chez les personnes TSA.

De plus, l'analyse des ratios inter-hémisphériques a mis en évidence que chez les deux groupes il existe une latéralisation significative de la puissance vers la gauche, particulièrement en ce qui concerne les régions pariétales et ce pour toutes les bandes de fréquence. Cette latéralisation est

toutefois plus affirmée chez les personnes TSA. Ce résultat suggère que les personnes TSA présentent une polarité interhémisphérique plus forte au cours du SP que les personnes typiques. Il existerait donc chez les TSA, dans un axe gauche-droite, une hiérarchisation préférentielle plus marquée pour la région pariétale gauche.

## **9. Explication des résultats**

En somme, les résultats de cette thèse montrent que les personnes au développement typique génèrent davantage d'activité EEG au cours du SP que les personnes TSA dans toutes les bandes de fréquences et que la hiérarchisation de cette distribution ne se fait pas de la même façon entre les groupes. Dans l'axe antéro-postérieur il existe un biais vers le pôle postérieur pour toutes les bandes de fréquences chez les personnes typiques et, dans l'axe gauche-droite, on trouve un biais vers l'hémisphère gauche pour toutes les bandes de fréquences, au niveau pariétal uniquement, qui est plus affirmé chez les personnes TSA.

### **9.1 Les bandes de fréquences**

Les bandes de fréquences sont reconnues pour refléter divers états ou être tributaires de l'intégrité de certaines régions cérébrales.

#### **9.1.1 Bandes Bêta et Thêta**

Les résultats de la présente thèse suggèrent que le SP chez les personnes TSA est atypique en soi. D'ailleurs, il a déjà été montré que les personnes TSA présentaient des atypies dans la structure même du SP. En effet, une étude (Godbout et al., 2000) a remarqué chez des sujets TSA une latence au SP qui est significativement plus longue ou plus courte que celle des personnes typiques, des MOR au cours du stade 2 et une augmentation de la survenue d'une période de SP immédiatement suite à une période d'éveil.

Nos résultats montrent que les bandes d'activité Bêta et Thêta se comportent de façon différente chez les personnes TSA, uniquement dans les régions pariéto-occipitales, bilatéralement. Or, Merica et Blois (1997) ont proposé que l'activité Bêta est celle qui reflète le mieux l'activité neuronale reliée au SP car elle est la seule qui ne diminue pas au cours de ce stade, et ce aussi

bien par rapport à l'éveil qu'au sommeil lent. De plus, les bandes d'activité Delta, Thêta et Alpha demeurent hautement corrélées entre elles alors que l'activité Bêta varie de façon indépendante au cours des stades du sommeil. C'est d'ailleurs au niveau de cette bande de fréquence que Daoust et ses collaborateurs (2004) ont montré qu'il existait une diminution de l'activité corticale dans les régions pariéto-occipitales chez les personnes TSA par rapport au groupe contrôle.

Dans un même ordre d'idées, il semble que l'activité de la bande Thêta soit elle aussi corrélée à l'activité du SP. En fait, Lee et ses collaborateurs (2005) ont proposé que l'activité Thêta en SP est corrélée avec le taux de décharge des cellules « SP-On ». Celles-ci sont en fait des cellules cholinergiques du télencéphale basal qui montrent un taux de décharge plus élevé lors de l'apparition du SP. De plus, l'activité Thêta au cours du sommeil lent est connu pour refléter la consolidation du matériel cognitif diurne (pour une revue, voir Godbout 2005). Or, des évidences grandissantes laissent croire que les personnes TSA présentent des atypies cognitives diurnes, particulièrement dans les aires postérieures. Notamment, Mottron et ses collaborateurs (2006) ont proposé la théorie de l'EPF (voir la section 2.2.3.2 de cette thèse pour plus d'explications sur cette théorie) qui suggère que les personnes TSA sollicitent de façon quasi systématique la participation des aires perceptives lorsqu'ils effectuent des tâches cognitives, même lorsque cela n'est pas requis. En effet, les études d'imageries mettent en évidence une participation quasi constante des aires visuelles associatives chez les personnes TSA dans la majorité des tâches cognitives étudiées, même celles reconnues pour ne solliciter que très peu ces régions chez les personnes typiques.

### **9.1.2 Bandes Delta et totale**

Nous proposons que les résultats EEG atypiques retrouvés en SP dans les bandes Delta et totale chez les personnes TSA sont le reflet d'une maturation corticale atypique. Plus précisément, la bande d'activité totale, qui comprend une plage de 0,5 à 30 Hz, est étroitement liée à la configuration du cortex lui-même, qui est le générateur premier de la puissance EEG. Comme nous l'avons expliqué dans la section 4.1 de cette thèse, le signal EEG provient de la sommation des potentiels de champs corticaux issus des contacts synaptiques entre les terminaisons



thalamiques sur les dendrites apicales des neurones pyramidaux du cortex. De ce fait, il est aisé de présumer qu'une organisation atypique du cortex puisse engendrer une activité EEG totale qui soit atypique elle aussi. Or, il a été démontré que les personnes TSA présentent des minicolonnes corticales de taille réduite, plus nombreuses, qui comprennent un neuropil plus éparpillé et des cellules plus petites (Casanova et al., 2002, 2006; Buxhoeveden et al., 2002). Il est fort probable que les résultats trouvés dans la bande de fréquence totale soit le reflet de cette configuration particulière.

Dans un même ordre d'idées, Feinberg et ses collaborateurs (1990) ont montré que le métabolisme cérébral, la densité neuronale ainsi que l'amplitude des ondes Delta étaient liés. Ces auteurs suggèrent que l'activité Delta serait le reflet de la maturation cérébrale. En effet, après la naissance, le cerveau entre dans une phase d'organisation qui a pour fonction de créer et maintenir des synapses utiles et éliminer ou reconfigurer les connexions aberrantes. Cette étape du développement peut durer, selon ces auteurs, de quelques secondes à plusieurs années dépendamment de l'organisation de base du système cérébral dans lequel s'opèrent ces activités d'élagage et de configuration neuronale. Au cours de cette phase, le cerveau possède un nombre de synapse et une activité métabolique qui sont supérieurs à ses taux de base à la naissance. L'étude de Feinberg et ses collaborateurs montre que la densité synaptique, le niveau du métabolisme cérébral et l'amplitude des ondes Delta reflétaient le nombre de neurones engagés dans ce processus de maturation.

Or, comme il sera discuté plus longuement dans la section 9.2.2.1 de cette thèse, les personnes TSA présentent une atypie de la maturation corticale, particulièrement en raison du patron particulier que prend la croissance de leur cerveau au cours des premières années de vie (Lainhart et al., 1997; Courchesne et al., 2001, 2003 ; Redcay et Courchesne, 2005). Ainsi, nous croyons que la présence d'une activité Delta moins forte et plus diffuse, particulièrement dans les régions postérieures, reconnues pour être atypiques dans le TSA, puissent être le reflet de ce défaut de maturation corticale retrouvée dans le TSA.

### **9.1.3 Bande Alpha**

Finale­ment, l'activité Alpha gé­né­rée dans le cortex visuel prend origine dans les couches 4 et 5 du cortex (Lopes da Silva et al, 1977) et sa gé­né­ration est influencée par les interactions thalamo-corticales et cortico-corticales (Lopes da Silva et al., 1980; Hughes et al., 2005 pour une revue). Or, la littérature suggère que les personnes TSA montrent une atypie du thalamus, le volume de celui-ci ne s'accroissant pas en fonction du volume cérébral total, comme c'est le cas chez les personnes typiques (Hardan et al., 2006, 2007 ; Tsatsanis et al., 2003). Les auteurs concluent qu'il pourrait en résulter des connexions sous-développées entre les différentes régions sous-corticales et corticales, incluant le thalamus, chez les personnes TSA. Il est possible que la configuration particulière des connexions thalamo-corticales qui en résulte fasse en sorte que le cortex droit est moins à même de générer de l'activité Alpha droite que le gauche, contrairement aux individus typiques.

Il a aussi été suggéré que l'activité de la bande Alpha soit corrélée à la réactivité émotionnelle pendant le rêve (Benca et al, 1999) et que l'activité Alpha lente dans les régions centro-postérieures au cours du SP puisse être en lien avec la présence des émotions au cours des rêves. D'ailleurs, Daoust et al. (2007) ont pu corréler l'activité Alpha avec le contenu des rêves qui sont rapportés suite à une période de SP. En effet, les personnes TSA ont rapporté un contenu de rêve plus succinct que celui du groupe de comparaison et ils montraient aussi une amplitude Alpha moins grande.

## **9.2 Explications ayant une assise neuroanatomique**

### **9.2.1 Excitation et inhibition, le jeu des balances**

L'intégrité des mécanismes excitateurs et inhibiteurs est un concept fondamental pour comprendre les interactions, voire la coordination, des régions corticales, laquelle peut se refléter dans le signal EEG. Ainsi, Rubenstein et Merzenich (2003) ont développé l'idée que les TSA seraient au prise avec un cerveau « bruyant » qui, pour des raisons génétiques et environnementales, montrerait une grande propension à l'excitation ou un défaut d'inhibition dans sa façon de faire voyager l'information. Cette atypie peut, du coup, engendrer une moins grande différenciation entre les régions corticales chez les personnes TSA.

Ce jeu des balances entre le système activateur et inhibiteur prend notamment assise dans l'organisation des minicolonnes corticales chez les TSA (Casanova et al., 2002 ; Buxhoeveden et al., 2002 ; Belmonte et al., 2004a,b). En effet, le cortex est organisé, entre autres, de façon verticale, en colonnes et minicolonnes qui ont chacune un rôle fonctionnel différent à jouer et qui sont séparées par des couches d'interneurones GABAergiques. Ce neurotransmetteur exerce une inhibition latérale entre les minicolonnes, leur permettant ainsi de jouer chacun leur rôle sans qu'il n'y ait d'interférence avec les minicolonnes avoisinantes (Buxhoeveden et al, 2002 ). Or, il est désormais connu que les personnes TSA possèdent, au moins dans les régions antérieures du cerveau, des minicolonnes corticales qui sont plus étroites et plus nombreuses que celles des personnes typiques et qu'ils comportent un neuropil plus épars et des cellules plus petites. Il a été conclu par divers auteurs (voir Rippon et al., 2007 pour une revue) que cette configuration particulière pouvait résulter en une diminution de la capacité d'inhibition entre les minicolonnes, contribuant ainsi à créer un cerveau «bruyant ».

De plus, nous suggérons que certains neurotransmetteurs pourraient contribuer à propager l'information de façon moins hiérarchisée dans le cerveau des personnes TSA comparativement aux personnes typiques. Plus particulièrement, les études portant sur les fuseaux de sommeil (voir la section 5.1 de la présente thèse) ont proposé que certains acides aminés pourraient être particulièrement atypiques dans le TSA, en particulier le GABA et le glutamate (pour une revue, voir Lam et al., 2005). Le glutamate est la principale substance excitatrice du cerveau tandis que le GABA est responsable de la majorité des signaux inhibiteurs (Carlson, 2001; Kandel et al., 2000). Or, le taux de glutamate, mesuré dans le plasma sanguin, est augmenté chez les personnes TSA (Aldred et al., 2003). Parallèlement, on assiste, chez les personnes TSA, à une réduction significative de l'enzyme qui est responsable de convertir le glutamate en GABA (Fatemi et al., 2002).

Ces neurotransmetteurs sont reconnus pour être particulièrement impliqués dans la boucle thalamo-corticale (Kandel et al., 2000). Tel qu'il a été mentionné précédemment, le GABA inhibe les neurones thalamo-corticaux par le biais des noyaux réticulaires du thalamus, qui sont

exclusivement composés de neurones GABAergiques. Le glutamate, pour sa part, est connu pour être utilisé par la majorité des neurones du système nerveux central en tant qu'excitateur (voir Steriade et al. 1993 pour une revue).

En résumé, nous soutenons qu'une augmentation de la concentration de glutamate, combiné à une diminution du taux de GABA dans un cortex où la configuration des minicolonnes corticales rend la perméabilité plus grande, du moins dans certaines régions, peut influencer la façon dont les neurones de l'ensemble de l'encéphale s'excitent et s'inhibent. Il est possible que nos résultats, montrant que l'activité EEG est distribuée de façon plus diffuse dans l'encéphale des TSA, soit liés à ces spécificités.

### **9.2.2 La communication cérébrale atypique**

Nous soutenons dans la présente thèse que les particularités trouvées dans la puissance et la distribution de l'activité corticale au cours du SP chez les personnes TSA n'ont pas une assise neuroanatomique unique qui pourrait relever, par exemple, d'une atypie dans une région précise du cerveau. Nous croyons qu'elles reflètent plutôt une atypie dans l'organisation générale du cortex et des patrons de communication qui en résultent.

#### **9.2.2.1 Les hypothèses d'ordre développementale**

On sait que les personnes TSA montrent un développement atypique de la croissance du cerveau qui pourrait influencer le signal EEG. Il est donc possible que ces différences prennent en partie racine au cours de la période d'accroissement démesuré de la matière blanche et grise du cerveau des nouveaux-nés TSA, celle-ci suivie par une cessation quasi instantanée de cette croissance rapide autour de l'âge de 4 ans (Lainhart et al., 1997; Courchesne et al., 2001, 2003 ; Redcay et al., 2005). Courchesne et Pierce (2005) ont en effet proposé que ce patron particulier interfère avec le développement normal de la trajectoire que prend les connections corticales puisque la période de vie où ce phénomène a lieu concorde avec la période où les processus de neurogénèse, de myélinisation et d'apoptose sont les plus actifs (Kandel, 2000). Il a, plus précisément, été suggéré que ces anomalies étaient particulièrement marquées au niveau du lobe frontal, rendant les connections à l'intérieur de ce lobe « excessives, désorganisées et

sélectionnées de façon non adéquate ». Les défauts de maturation du cerveau auraient notamment un impact négatif sur la formation des connections cortico-corticales éloignées. Ces déficiences auraient pour conséquence une propagation moins étendue des informations à travers l'ensemble du cerveau au profit d'une connexion excessive à l'intérieur des lobes eux-mêmes.

D'ailleurs, des études suggèrent que l'organisation particulière du cerveau des personnes TSA pourrait être mis en lien avec un processus inflammatoire. Notamment, Vargas et al. (2005) ont effectué une étude *post-mortem* sur le tissu cérébral et le liquide céphalo-rachidien de patients TSA âgés de 5 à 44 ans dans le but d'investiguer la magnitude de la neuroglie ainsi que l'activité neuro-inflammatoire par mesure des cytokines. Ceci a été effectué dans les régions du cervelet, du gyrus cingulaire et des parties frontales médianes. Ils ont mis en évidence des signes de la présence d'un processus inflammatoire anormal dans le cortex cérébral, la matière blanche et le cervelet du groupe TSA comparativement aux sujets contrôles. Ils ont plus précisément constaté une augmentation de la réponse anti-inflammatoire dans la neuroglie (microglie et astroglie), particulièrement au niveau du gyrus frontal moyen et du gyrus cingulaire antérieur. Ces auteurs précisent que l'augmentation de la réponse inflammatoire des cellules gliales se fait en réaction à un dysfonctionnement inné du système nerveux central, contrairement à l'augmentation des lymphocytes ou de la réaction des anticorps qui sont des réactions inflammatoires à des dysfonctions acquises. Or, les personnes TSA ne présentaient pas d'atypies au niveau de ces substances, mais présentaient une activité inflammatoire des cellules gliales.

Les études proposent donc qu'il pourrait exister des particularités cérébrales déjà présentes à la naissance pour expliquer les atypies de connections à l'intérieur du cerveau des personnes TSA. Nous sommes d'avis que cette organisation particulière a pu contribuer à donner une activité EEG qui est plus diffuse chez les personnes TSA. En effet, la hiérarchisation de l'allocation de l'activité EEG ne pourrait se faire chez eux de la même façon que chez les personnes typiques en raison d'atypies dans la connexion des différentes régions cérébrales.

### **9.2.2.2 L'implication du corps calleux**

Tel qu'il a été mentionné dans la partie 2.2.2.3 de cette thèse, les personnes TSA présentent aussi un corps calleux de taille réduite qui est, selon certains auteurs, davantage consécutive à une hypoplasie qu'à une atrophie. Notamment, Chung (2004) a mis en évidence, chez 16 personnes TSA de haut niveau, une densité de matière blanche inférieure dans la région du splénium et du genou du corps calleux ainsi que dans sa partie rostrale. L'auteur suggère que la diminution de la densité du splénium a pour conséquence un transfert inter-hémisphérique réduit dans les régions postérieures du cerveau, puisque les fibres inter-hémisphériques reliant les régions occipitales et inféro-temporales traversent le splénium. La région frontale subit aussi le même sort puisque les fibres inter-hémisphériques la traversent au niveau du genou et de la région rostrale du corps calleux.

Nous avons pour notre part montré que les personnes TSA, au cours du SP, montrent une latéralisation gauche dans la région postérieure davantage marquée que les personnes typiques. Il est possible que les particularités trouvées dans le corps calleux entraînent un mauvais transfert inter-hémisphérique entre les régions postérieures au cours du SP. Étant donné que le lobe frontal est désactivé au cours du SP (Maquet et al., 2000), nous n'avons pas pu mettre en évidence d'anomalies inter-hémisphériques dans cette région.

## **10. EEG de veille vs EEG de sommeil**

L'activité EEG au cours du SP nous donne des informations qui peuvent être différentes de celles trouvées à l'état de veille puisque ces deux états ne sont pas modulés de la même façon par les neurotransmetteurs. De façon générale, l'activité noradrénergique à l'éveil sous-tend les processus attentionnels de base et est utilisée pour diminuer l'impact des informations non pertinentes. L'activité sérotoninergique, pour sa part, sous-tend l'attention sélective ou focalisée et augmente la valeur du signal de stimuli pertinents mais inattendus. Au cours du SP, ces filtres sont désactivés et ne peuvent plus discriminer entre l'information pertinente et non pertinente. Les stimuli sont alors traités sans égard à leur importance ou leur familiarité. Comme nous l'avons déjà mentionné, certains neurones cholinergiques qui sont sélectivement activés au cours du SP, appelés "activateur du SP" (SP-ON), font partie d'un système qui provient des noyaux du

tegmentum dorso-latéral et pédonculo-pontin du tronc cérébral (Mc Carly et al., 1970 ; Lu et al., 2006). Ils inhibent l'influence des neurones GABAergiques des noyaux réticulaires du thalamus associés à l'endormissement, libérant ainsi la boucle thalamo-corticale de leur influence inhibitrice. Cette boucle devient ainsi active de façon endogène au cours du SP. Le système cholinergique active aussi le cortex de façon directe. Puisque tous ces mécanismes sont activés en SP, l'activité EEG au cours de ce stade, même si elle ressemble à celle de l'éveil, n'est pas créée par les mêmes mécanismes. Ainsi, les résultats trouvés en SP pourraient ne pas nécessairement être le reflet de l'EEG d'éveil.

Dans un même ordre d'idées, les résultats de cette présente thèse n'ont pas permis de trouver des différences significatives au niveau du lobe frontal entre les personnes TSA et au développement typique. Ces résultats répliquent ceux de notre précédente étude (Daoust et al., 2004) qui avait trouvé une activation significativement plus grande au niveau frontal à l'éveil chez les TSA, mais aucune activation de cette région au cours du SP. Ces résultats sont cohérents avec les études d'imagerie (pour une revue, voir Maquet, 2000) qui ont déjà mis en évidence qu'au cours du SP, lorsqu'on le compare à l'éveil, on assiste à une activation du tegmentum méso-pontin, des noyaux thalamiques, de différentes structures limbiques et para limbiques ainsi que du cortex temporo-occipital. Parallèlement, on assiste aussi à une relative désactivation du cortex frontal et pariétal. Ainsi, la majorité des études (Maquet et al. 1996; Braun et al., 1998) ont montré une désactivation des régions antérieures au cours du SP.

## **11. Conclusion**

En somme, cette thèse montre qu'il existe une hiérarchisation de l'allocation de l'activité EEG chez les personnes typiques au cours du SP et que cette allocation diffère chez les personnes TSA. Plus précisément, dans l'axe antéro-postérieur il existe un biais vers le pôle postérieur pour toutes les bandes de fréquences chez les personnes typiques et, dans l'axe gauche-droite, il existe un biais vers l'hémisphère gauche pour toutes les bandes de fréquences, au niveau pariétal uniquement, qui est plus affirmé chez les personnes TSA. En somme, ces dernières montrent à

l'EEG une amplitude spectrale moindre, plus diffuse et différemment hiérarchisée que celle du groupe de comparaison.

Ces résultats concordent avec les données neuroanatomiques et cliniques qui suggèrent l'existence, chez les personnes TSA, d'un défaut de la hiérarchisation du traitement de l'information. En effet, les études montrent que leur cerveau se serait développé, dès les tous premiers instants de vie, de façon à ce que, d'une part, certaines informations soient traités « à outrance » à l'intérieur d'une même région cérébrale. D'autre part, nous alléguons qu'en raison d'une perméabilité favorisée par la structure particulière des minicolonnes corticales, d'un corps calleux de taille réduite et d'un défaut de la balance entre les neurotransmetteurs activateurs et inhibiteurs, l'information voyagerait de façon peu structurée, voire diffuse, entre les différentes régions corticales. Pour toutes ces raisons, le cerveau des personnes TSA subirait donc, au cours du SP, un phénomène de réallocation de l'énergie corticale qui semble bien différente de celle des individus typiques.

Bien que, de façon générale, les résultats obtenus en SP et à l'éveil ne soient pas nécessairement comparables (voir la section 10 de la présente thèse), nous constatons que les résultats trouvés ici en SP sont congruents avec ceux rapportés dans la littérature au cours de l'éveil. En effet, nos résultats rejoignent tout un courant de littérature en émergence qui allègue que les personnes TSA présenteraient un déficit de la complexité, c'est à dire à traiter des stimuli qui requièrent le concours de plusieurs régions cérébrales. Ces études rapportent de façon générale que les personnes TSA n'activent pas les mêmes régions du cortex que les personnes typiques ou qu'ils présentent une moins bonne cohérence temporelle et fonctionnelle entre les différentes aires impliquées dans la réalisation d'une tâche. Nous croyons donc que les résultats en SP sont congruents avec un défaut de la hiérarchisation du traitement de l'information trouvé à l'éveil.

Les résultats obtenus dans cette thèse semblent spécifiques au TSA. Bien que la majorité des études se soit intéressées à l'architecture du sommeil des personnes présentant un problème de santé mentale, quelques unes se sont attardées à l'étude de l'EEG quantifié au cours du SP. Entre autres, une étude portant sur des enfants atteints du syndrome de Down a montré que cette



population présentait une diminution de l'activité EEG de la bande alpha, mais pas des autres bandes de fréquences pendant le SP, (Smigielska-Kuzia et al., 2005). L'analyse spectrale du sommeil des adultes ayant un trouble déficitaire de l'attention n'a, pour sa part, pas permis de mettre en évidence de différence entre l'EEG quantifié de cette population et une population normale (Philipsen et al. 2005). Une étude récente (Poulin et al., 2008) propose que l'analyse spectrale absolue au cours du sommeil paradoxal chez un groupe de participants schizophrènes ne diffère en rien de celle des participants contrôles. Toutefois, une analyse de l'activité relative a permis de constater que les participants schizophrènes montraient davantage d'activité bêta 2 dans les régions occipitales et moins d'activité alpha dans les régions fronto-temporales. En résumé, l'analyse spectrale absolue du SP chez les personnes TSA permet de révéler que cette population semble être la seule à présenter une baisse de l'activité corticale pour l'ensemble des bandes de fréquences et uniquement pour les régions postérieures du cerveau.

Cette thèse comporte toutefois quelques limites. Entre autres, il serait intéressant d'augmenter le nombre de sujets TSA, particulièrement dans le but de rendre les groupes homogènes dans l'article 2. Dans le même ordre d'idées, la présente thèse s'attardait à des paramètres statiques de l'EEG en SP, c'est à dire la distribution de l'amplitude spectrale à travers le cortex. Toutefois, il serait intéressant d'étudier ce stade du sommeil à l'aide de méthodes dynamiques. Par exemple, des études sur la cohérence au cours du SP chez les personnes TSA pourraient apporter un éclairage fort intéressant sur certains points laissés en suspens dans la présente thèse. En effet, elles pourraient nous renseigner sur le schéma temporel et topographique précis de l'activité EEG en SP et ainsi préciser le patron temporel que prend la hiérarchie de la distribution de l'énergie corticale chez les TSA et les personnes typiques au cours du SP. Ces études pourraient être réalisées à l'aide de l'imagerie fonctionnelle afin d'ajouter de la précision à cette cartographie.

Il pourrait aussi être intéressant de s'attarder à l'analyse de la bande de fréquence Beta 2, qui s'étend entre 20 et 30 Hz, au cours du SP. En effet, des auteurs (Merica et Blois, 1997; Merica et Fortune, 2005) ont suggéré que cette bande de fréquence pouvait être mise en lien avec l'activation des neurones cholinergiques activateurs du SP (les noyaux pedunculopontins et du tegmentum laterodorsal). Cette étude pourrait préciser si l'intégrité de ces mécanismes activateurs semble intacte chez les TSA. Une attention particulière devrait alors être portée à éviter une éventuelle contamination du tracé par l'EMG. De plus, l'analyse relative de l'EEG serait très intéressante à effectuer puisqu'elle permettrait de déterminer la proportion que chacune des bandes de fréquence occupe dans le spectre étudié. En dernier lieu, comme notre étude n'a pu mettre en évidence de configuration particulière de l'activité EEG dans les régions antérieures, probablement en raison de la désactivation des lobes frontaux propre au SP (Maquet, 2000), il serait fort à propos de s'attarder à la distribution de l'énergie corticale, de façon statique ou dynamique, des personnes TSA au cours du sommeil lent. En effet, l'activité des bandes d'activités Delta et Alpha sont maximales dans les régions antérieures au cours de ces phases du sommeil (Werth et al., 1996, 1997; Landolt et al., 2001; Finelli et al., 2001).

## Bibliographie

- Abell F, Krams M, Ashburner J, Passingham R, Friston K, Frackowiak R, Happé F, Frith C, Frith U. (1999) The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans. Neuroreport. 10(8):1647-51.
- Aldred S, Moore KM, Fitzgerald M, Waring RH. (2003) Plasma amino acid levels in children with autism and their families. J Autism Dev Disord. 33(1):93-7.
- Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Boudos R, Dubray MB, Oakes TR, Miller JN, Lu J, Jeong EK, McMahon WM, Bigler ED, Lainhart JE. (2007) Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. Neuroimage. 34(1):61-73.
- Aloisi, F. (2001). Immune function of microglia. Glia. 36, 165–179.
- Amaral DG, Price JL. (1984) Amygdalo-cortical projections in the monkey (*Macaca fascicularis*). J Comp Neurol. 230(4):465-96.
- American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4e éd., DSM-IV-TR. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Annett, M. (1999). The theory of agnostic right shift gene in schizophrenia and autism. Schizophrenia Research. 39, 177–182.
- Araque A, Sanzgiri RP, Parpura V, Haydon PG. (1999) Astrocyte-induced modulation of synaptic transmission. Can J Physiol Pharmacol. 77(9):699-706.
- Araque A, Li N, Doyle RT, Haydon PG. (2000) SNARE protein-dependent glutamate release from astrocytes. J Neurosci. 20(2):666-73.
- Armitage, R., Calhoun, S. J., Rush, J., & Roffwarg, H. P. (1992) Comparison of the delta EEG in the first and second non-REM periods in depressed adults and normal controls. Psychiatry Research, 41: 65–72.
- Armitage R, Hoffmann R, Trivedi M, Rush AJ. (2000) Slow-wave activity in NREM sleep: Sex and age effects in depressed outpatients and healthy controls. Psychiatry Res, 95:201–213.
- Armitage R, Emslie GJ, Hoffmann RF, Rintelmann J, Rush AJ. 2001. Delta sleep EEG in depressed adolescent females and healthy controls. J Affect Disord, 63:139–148.
- Bagary, M. (2006) Review of Sleep Psychiatry. British Journal of Psychiatry. 189, 475.

- Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V, Eliez S, Lotspeich L, Reiss AL. (2004) White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. Biol Psychiatry. 55(3):323-6.
- Barres BA, Barde Y. (2000) Neuronal and glial cell biology. Curr Opin Neurobiol. 10(5):642-8.
- Bauman M, Kemper TL. (1985) Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. Neurology. 35(6):866-74.
- Belmonte, M.K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L.M., Carper, R. A., Webb, S., (2004a). Autism and abnormal development of brain connectivity. Journal of Neuroscience. 2442, 9228–9231.
- Belmonte MK, Cook EH Jr, Anderson GM, Rubenstein JL, Greenough WT, Beckel-Mitchener A, Courchesne E, Boulanger LM, Powell SB, Levitt PR, Perry EK, Jiang YH, DeLorey TM, Tierney E. (2004b) Autism as a disorder of neural information processing: directions for research and targets for therapy. Mol Psychiatry. 9(7):646-63. Review.
- Benca, R. M., Obermeyer, W. H., Larson, C. L., Yun, B., Dolski, I., Kleist, K. D., Webb, S. M., Davidson, R. J. (1999). EEG Alpha power and Alpha asymmetry in sleep and wakefulness. Psychophysiology. 36, 430–436.
- Bertone A, Mottron L, Jelenic P, Faubert J. (2003). Motion perception in autism: a “complex” issue. J Cogn Neurosci. 15: 218–25.
- Bertone, A., Mottron, L., Jelenic, P., Faubert, J. (2005). Enhanced and diminished visuo-spatial information processing in autism depends on stimulus complexity. Brain. 128, 2430–2441
- Blake R, Turner LM, Smoski MJ, Pozdol SL, Stine WL. (2003). Visual recognition of biological motion is impaired in children with autism. Psychol Sci. 14: 151–7.
- Boddaert, N., Zilbovicius, M. (2002). Functional neuroimaging and childhood autism. Pediatric Radiology, 23, 1–7.
- Bolduc, C., Daoust, A.M., Limoges, E., Mottron, L., Godbout, R. (2002) Abnormal lateralization of REM sleep in Autistic Spectrum Disorders. Sleep; 25 (Suppl.): A16
- Bolduc, C., Daoust, A.M., Limoges, E., Braun, C.M.J., Godbout, R. (2003) Hemispheric lateralization of the EEG during wakefulness and REM sleep in young healthy adults. Brain and Cognition, 53:193–196
- Botez-Marquard, T., Boller, F. (2005) Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement. 849 pages PU Montréal; Édition : 3e édition Collection : Santé-médecine.

- Brambilla, P., Hardan A., di Nemi, S.U., Perez J., Soares J.C., Barale, F. (2003) Brain anatomy and development in autism: review of structural MRI studies. Brain Research Bulletin 61 557–569
- Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesensten, N. J., Gwadry, F., Carson, R. E., Varga, M., Baldwin, P., Belenky, G. and Herscovitch, P. (1998) Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. Science. 279: 91-95.
- Bryson, S. E. (1990). Autism and Anomalous Handedness. In S. Coren (Ed.), *Left handedness* (pp. 441–456). Amsterdam: Elsevier.
- Burbaud P, Camus O, Guehl D, Bioulac B, Caillé J, Allard M. (2000). Influence of cognitive strategies on the pattern of cortical activation during mental subtraction. A functional imaging study in human subjects. Neurosci Lett. 287(1):76-80.
- Buxhoeveden, D.P., Casanova, M.F., (2002). The minicolumn hypothesis in neuroscience. Brain 125, 935–951.
- Buxhoeveden DP, Semendeferi K, Buckwalter J, Schenker N, Switzer R, Courchesne E. (2006) Reduced minicolumns in the frontal cortex of patients with autism. Neuropathol Appl Neurobiol. 32(5):483-91
- Carlson, N. R. (2001). *Physiology of behavior* (7th ed., pp. 96–129). Boston: Allyn and Bacon.
- Carper, R.A, Courchesne, E. (2000) Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. Brain,123, 836-84.
- Carper RA, Moses P, Tigue ZD, Courchesne E. (2002) Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. Neuroimage. 16(4):1038-51.
- Casanova, M.F., Buxhoeveden, D.P., Switala, A.E., Roy, E., (2002a). Minicolumnar pathology in autism. Neurology 58, 428–432.
- Casanova, M.F. Buxhoeveden, D. P. Switala, A.E. Roy, E. (2002b) Neuronal density and architecture (Gray Level Index) in the brains of autistic patients. Journal of Child Neurology. 17(7):515-21
- Casanova MF. Trippe J 2nd. (2006) Regulatory mechanisms of cortical laminar development. Brain Research - Brain Research Reviews. 51(1):72-84.
- Casanova MF, van Kooten IA, Switala AE, van Engeland H, Heinsen H, Steinbusch HW, Hof PR, Trippe J, Stone J, Schmitz C. (2006) Minicolumnar abnormalities in autism. Acta Neuropathol (Berl). 112(3):287-303.

- Chakrabarti S, Fombonne E. (2001) Pervasive developmental disorders in preschool children. JAMA. 285(24):3093-9.
- Chugani DC, Muzik O, Rothermel R, Behen M, Chakraborty P, Mangner T, da Silva EA, Chugani HT. (1997). Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys. Ann Neurol. 42(4):666-9.
- Chung MK, Dalton KM, Alexander AL, Davidson RJ. (2004) Less white matter concentration in autism: 2D voxel-based morphometry. Neuroimage. 23(1):242-51.
- Cornish, K. M., & McManus, I. C. (1996). Hand preference and hand skill in children with autism. Journal of Autism and Developmental Disorders. 26, 597–609.
- Corsi-Cabrera, M., Miro E, del-Rio-Portilla, Y., Perez-Garci, E., Villanueva, Y., Guevara M.A. (2003). Rapid eye movement sleep dreaming is characterized by uncoupled EEG activity between frontal and perceptual cortical regions. Brain and Cognition. 51, 337-345.
- Courchesne, E., Karns, C.M., Davis, H.R., Ziccardi, R., Carper, R.A., Tigue, Z.D., et al. (2001) Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. Neurobiology. 57:245-254.
- Courchesne, E., Carper, R., Akshoomoff, N. (2003). Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. Journal of the American Medical Association. 290, 337–344.
- Courchesne E, Pierce K. (2005) Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. Curr Opin Neurobiol. 15(2):225-30.
- Daoust, A.M., Limoges, E., Bolduc, C., Mottron, L., Godbout, R. (2004). EEG spectral analysis of wakefulness and REM sleep in high functioning autistic spectrum disorders Clinical Neurophysiology. 115, 1368–1373
- Daoust AM, Lusignan FA, Braun CM, Mottron L, Godbout R. (2007) Dream Content Analysis in Persons with an Autism Spectrum Disorder. J Autism Dev Disord. [Epub ahead of print]
- Dauvilliers, Y., Billiard, M. Aspects du sommeil normal. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Neurologie, 2004a.
- Dawson G, Klinger LG, Panagiotides H, Lewy A, Castelloe P. (1995) Subgroups of autistic children based on social behavior display distinct patterns of brain activity. J Abnorm Child Psychol. 23(5):569-83.

- De Fosse L, Hodge SM, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS Jr, McGrath L, Steele S, Ziegler DA, Herbert MR, Frazier JA, Tager-Flusberg H, Harris GJ. (2004). Language-associated cortex asymmetry in autism and specific language impairment. Ann Neurol. 56(6) 755-6.
- De Gennaro L, Ferrara M, Bertini M. (2000). Topographical distribution of spindles: variations between and within nrem sleep cycles. Sleep Res Online. 3(4):155-60.
- De Gennaro, L., Ferrara, M., Curcio, G., Cristiani, R., Bertini, M. (2002). Cortical EEG topography of REM onset: the posterior dominance of middle and high frequencies. Clinical Neurophysiology. 113, 561–570
- Dijk, D.J., Beersma, D.G.M., & Bloem, G.M. (1989). Sex Differences in the Sleep EEG of Young Adults : Visual Scoring and Spectral Analysis. Sleep, 12(6): 500-507.
- Drake, M.E. Jr, Hietter, S.A., Pandamad, H, Bogner, J.E. (1991). Computerized EEG frequency analysis in Gilles-de-la-Tourette syndrome. Clinical Electroencephalography. 22, 4, 250-253.
- Egaas B, Courchesne E, Saitoh O. (1995) Reduced size of corpus callosum in autism. Arch Neurol. 52(8):794-801.
- Eliez S, Reiss AL. MRI neuroimaging of childhood psychiatric disorders: a selective review. (2000) J Child Psychol Psychiatry. 41(6):679-94
- Escalante-Mead, P.R., Minshew, N.J., Sweeney, J.A. (2003) Abnormal Brain Lateralization in High-Functioning Autism. Journal of Autism and Developmental Disorders. 33(5).
- Fatemi, S. H., Halt, A. R., Stry, J. M., Kanodia, R., Schulz, S. C., & Realmuto, G. R. (2002). Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. Biological Psychiatry, 52, 805–810.
- Fein, D., Humes, M., Kaplan, E., Lucci, D., & Waterhouse, L. (1984). The question of left hemisphere dysfunction in infantile autism. Psychological Bulletin. 95, 258–281.
- Feinberg I. Thode HC Jr. Chugani HT. March JD. (1990) Gamma distribution model describes maturational curves for Delta wave amplitude, cortical metabolic rate and synaptic density. Journal of Theoretical Biology. 142(2):149-61.
- Fields, R. D., & Stevens-Graham, B. (2002). New insights into neuron-glia communication. Science, 298, 556–562.
- Finelli LA, Achermann P, Borbély AA. (2001). Individual 'fingerprints' in human sleep EEG topography. Neuropsychopharmacology. 25(5 Suppl):S57-62.

- Flagg, E.J., Oram Cardy, J.E., Roberts, W.S., Roberts, T.P.L. (2005). Language lateralization development in children with autism: Insights from the late field magnetoencephalogram Neuroscience Letters. 386,82–87
- Fombonne, E (2003). Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: An update. Journal of autism and developmental disorders, 33: 365-382.
- Fombonne, E., Heavey, L., Smeeth, L., Rodrigues, L.C., Cook, C., Smith, P.G., Meng, L., & Hall, A.J. (2004). Validation of the diagnosis of autism in general practitioner records. BMC Public Health, 4: 5.
- Frith, U. (1989). *Autism: Explaining the enigma* (2nd ed.). Oxford: Basil Blackwell.
- Gepner B, Mestre D, Masson G, de Schonen S. (1995). Postural effects of motion vision in young autistic children. Neuroreport. 6: 1211–14.
- Gillberg, I.C. (1991). Autistic syndrome with onset at age 31 years: herpes encephalitis as a possible model for childhood autism. Dev Med Child Neurol. 33(10):920-4.
- Godbout, R. Bergeron, C., Limoges, E., Stip, E., Mottron, L. (2000) A laboratory study of sleep in Asperger's Syndrome. Neuroreport, 11(1) 17, 127-130.
- Godbout R. Le sommeil normal et pathologique: neuropsychologie et neuropsychiatrie. 2005 In Botez-Marquard T, Boller F, eds. Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement. Paris: Masson.
- Goldstein L, Stoltzfus NW, Gardocki JF. 1972. Changes in interhemispheric amplitude relationships in the EEG during sleep. Physiol Behav. 8(5):811-5.
- Grubar JC. (1983) Sleep and mental deficiency. Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin. 13(2):107-13
- Guevara MA, Lorenzo I, Arce C, Ramos J, Corsi-Cabrera M. (1995). Inter- and intrahemispheric EEG correlation during sleep and wakefulness. Sleep. 18(4):257-65.
- Gusnard, D. A. & Raichle, M. E. (2001) Nat. Rev. Neurosci. 2, 685–694.
- Happe, F.G. & Frith, U. (1996). The neuropsychology of autism. Brain. 119, 1377-1400.
- Hardan AY, Girgis RR, Adams J, Gilbert AR, Keshavan MS, Minshew NJ. (2006) Abnormal brain size effect on the thalamus in autism. Psychiatry research. 147(2-3):145-51



- Hardan AY, Girgis RR, Adams J, Gilbert AR, Melhem NM, Keshavan MS, Minshew NJ. (2007) Brief Report: Abnormal Association Between the Thalamus and Brain Size in Asperger's Disorder. J Autism Dev Disord.
- Hendren RL, De Backer I, Pandina GJ. (2000) Review of neuroimaging studies of child and adolescent psychiatric disorders from the past 10 years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 39(7):815-28.
- Herbert, M.R., Harris, G.J., Adrien, K.T., Ziegler, D.A., Makris, N., Kennedy, D.N., Lange, N.T., Chabris, C.F., Bakardjiev, A., Hodgson, J., Takeoka, M., Tager-Flusberg, H., Caviness, V.S.Jr. (2002). Abnormal Asymmetry in Language Association Cortex in Autism. Ann Neurol. 52:588-596
- Hiatt, J. F., Floyd, T. C., Katz, P. H., & Feinberg, I. (1985) Further evidence of abnormal NREM sleep in schizophrenia. Archives of General Psychiatry, 42: 797-802.
- Hoon AH Jr, Reiss AL. (1992). The mesial-temporal lobe and autism: case report and review. Dev Med Child Neurol. 34(3):252-9. Review.
- Huang, H., Zhang, J., Jiang, H., Wakan, S., Poetscher, L., Miller, M. et al. (2005) DTI tractography based parcellation of white matter: application to the mid-sagittal morphology of corpus callosum. Neuroimage, 26: 195-205.
- Hughes, J.R., John, E.R. (1999) Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences. 11,2,190.
- Hughes SW, Crunelli V. (2005) Thalamic mechanisms of EEG Alpha rhythms and their pathological implications. Neuroscientist. 11(4):357-72.
- Jambaqué I, Mottron L, Ponsot G, Chiron C. (1998) Autism and visual agnosia in a child with right occipital lobectomy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 65(4):555-60.
- Jasper, H.H. (1958). The ten-twenty system of the International Federation, Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 10, 371-375.
- Jobert M, Poiseau E, Jähnig P, Schulz H, Kubicki S. (1992) Topographical analysis of sleep spindle activity. Neuropsychobiology. 26(4):210-7. Erratum in: Neuropsychobiology 1993;27(4):236.
- Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. (2004) Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. Brain. 127. 1811-21.

- Kana, R.K. T.A. Keller, Cherkassky, V.L. Minshew N.J. Just. M.A. (2006) Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity. Brain. 129, 2484–2493
- Kanner L. (1943). Autistic disturbances of affective contact, Nervous Child, 2, 217-250.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. (Eds.), Principles of Neural Science, 4th ed. Elsevier, New York, 2000
- Keller TA, Kana RK, Just MA. (2007) A developmental study of the structural integrity of white matter in autism. Neuroreport. 18(1):23-7.
- Kemper TL, Bauman M. (1998) Neuropathology of infantile autism. J Neuropathol Exp Neurol. 57(7):645-52.
- Kennedy DP, Redcay E, Courchesne E. (2006) Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism. Proc Natl Acad Sci U S A. 103(21):8275-80.
- Keshavan, M.S., Reynolds, C. F., Miewald, M. J., Montrose, D. M., Sweeney, J. A., Vasko Jr, R. C., et al. (1998) Delta sleep deficits in schizophrenia: Evidence from automated analyses of sleep data. Archives of General Psychiatry: 55, 443–448.
- Koshino H, Carpenter PA, Minshew NJ, Cherkassky VL, Keller TA, Just MA. (2005) Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism. Neuroimage. 24(3):810-21.
- Kupfer, D. J., Frank, E., McEachran, A. B., & Grochocinski, V. J. (1990) Delta sleep ratio. Archives of General Psychiatry, 47:1100–1105.
- Lainhart, J.E., Piven, P., Wzorek, M., Landa, R., Santangelo, S.L., Coon, H. (1997). Macrocephaly in children and adults with autism. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 36, 282–290.
- Lam., KSL., Aman, M.G., Arnold, L.E. (2005) Neurochemical correlates of autistic disorder: A review of the literature Research in Developmental Disabilities. In press.
- Landolt HP, Borbély AA. (2001). Age-dependent changes in sleep EEG topography. Clin Neurophysiol. 112(2):369-77.
- Lee, M.G., Hassani, O.K., Alonso, A., Jones, B.E. (2005). Cholinergic Basal Forebrain Neurons Burst with Thêta during Waking and Paradoxical Sleep. The Journal of Neuroscience. 25(17):4365– 4369

- Lewis V, Boucher J. (1995) Generativity in the play of young people with autism. J Autism Dev Disord. 25(2):105-21.
- Lopes da Silva FH, van Hulten K, Lommen JG, Storm van Leeuwen W, van Veelen CW, Vliegthart W. (1977) Automatic detection and localization of epileptic foci. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 43(1):1-13.
- Lopes da Silva FH, Vos JE, Mooibroek J, Van Rotterdam A. (1980). Relative contributions of intracortical and thalamo-cortical processes in the generation of Alpha rhythms, revealed by partial coherence analysis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 50(5-6):449-56.
- Lord, C., Rutter, M., Goode, S., Heemsbergen, J., Jordan, H., Mawhood, L., & Schopler, E. (1989). Autism Diagnostic Observation Schedule: A standardized observation of communicative and social behavior. Agenda of Autism and Developmental Disorders, 19, 185-212.
- Lord, C., Rutter, M., Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. Agenda of Autism and Developmental Disorders, 24, 659-685.
- Lu, J., Sherman, D., Devor., M, Saper, C.B. (2006) A putative flip-flop switch for control of REM sleep. Nature. 441, 589-594.
- MacVicar BA, Tse FW, Crichton SA, Kettenmann H. (1989) GABA-activated Cl<sup>-</sup> channels in astrocytes of hippocampal slices. J Neurosci.9(10):3577-83.
- McCarley RW, Hobson JA. (1970) Cortical unit activity in desynchronized sleep. Science. 167(919):901-3.
- McCartney, G., & Hopper, P. (1999). Development of lateralized behaviour in the human foetus from 12 to 27 weeks' gestation. Developmental Medicine and Child Neurology, 41, 83-86.
- Manes F, Piven J, Vrancic D, Nanclares V, Plebst C, Starkstein SE. (1999) An MRI study of the corpus callosum and cerebellum in mentally retarded autistic individuals. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 11(4):470-4.
- Maquet, P., Peters J. M., Aerts, J., Delore, G., Degueldre, C., Luxen, A. Franck, G. (1996) Functional neuroanatomy of human rapid eye movement sleep and dreaming. Nature, 383: 163-166.
- Maquet, P. (2000) Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. J. Sleep Res. 9, 207-231

- Merica, H., Blois, R. Relationship between the time courses of power in the frequency bands of human sleep EEG. (1997). Neurophysiol Clin. 27(2):116-28.
- Milne E, Sweetenham J, Hansen P, Campbell R, Jeffries H, Plaisted K. (2002). High motion coherence thresholds in children with autism. J Child Psychol Psychiatry. 43: 255–63.
- Minshew, N. J., Goldstein, G., & Siegel, D. J. (1997). Neuropsychologic functioning in autism: Profile of a complex information processing disorder. Journal of the International Neuropsychological Society. 3, 303–316.
- Miyashita T. (1988). Discrimination of facial components in autistic children. Shinrigaku Kenkyu. 59(4):206-12.
- Mottron L, Mineau S, Décarie JC, Jambaqué I, Labrecque R, Pépin JP, Aroichane M. (1997). Visual agnosia with bilateral temporo-occipital brain lesions in a child with autistic disorder: a case study. Dev Med Child Neurol. 39(10):699-705.
- Mottron L, Belleville S, Ménard E. (1999) Local bias in autistic subjects as evidenced by graphic tasks: perceptual hierarchization or working memory deficit? J Child Psychol Psychiatry. 40(5):743-55.
- Mottron L, Burack JA, Stauder JE, Robaey P. (1999) Perceptual processing among high-functioning persons with autism. J Child Psychol Psychiatry. 40(2):203-11.
- Mottron, L., & Burack, J. (2001). Enhanced perceptual functioning in the development of autism. In: Burack, Charman, Yirmiya, & Zelazo (Eds.), *The development of autism: Perspectives from theory and research.* (pp. 131–148). Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Mottron, L., Dawson, M., Soulières, I., Hubert, B., Burack, J. (2006). Enhanced Perceptual Functioning in Autism: An Update, and Eight Principles of Autistic Perception. Journal of autism and developmental disorder. 36(1):27-43.
- Mountz JM, Tolbert LC, Lill DW, Katholi CR, Liu HG. (1995) Functional deficits in autistic disorder: characterization by technetium-99m-HMPAO and SPECT. J Nucl Med. 36(7):1156-62.
- Mukaetova-Ladinska, E.B., Arnold, H., Jaros, E., Perry, R., Perry, E. (2004) Depletion of MAP2 expression and laminar cytoarchitectonic changes in dorsolateral prefrontal cortex in adult autistic individuals. Neuropathology and Applied Neurobiology. 30, 615–623
- Munoz-Ruata J, Gomez-Jarabo G, Martin-Loeches M, Martinez-Lebrusant L. (2000) Neurophysiological and neuropsychological differences related to performance and verbal abilities in subjects with mild intellectual disability. J Intellect Disabil Res. 44 ( Pt 5):567-78.

- Ochsner, K. N., Beer, J. S., Robertson, E. R., Cooper, J. C., Gabrieli, J. D., Kihlstrom, J. F. & D'Esposito, M. (2005) The neural correlates of direct and reflected self-knowledge. *NeuroImage* 28, 797–814.
- Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, Sasaki M. (2000) Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain*. 123 ( Pt 9):1838–44.
- Ozonoff S, Jensen J. (1999) Brief report: specific executive function profiles in three neurodevelopmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 29(2):171–7.
- Pardo, C.A., Vargas, D.L., Zimmerman, A.W. (2005) Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *International Review of Psychiatry*, 17(6): 485–495
- Perea G, Araque A. (2002) Communication between astrocytes and neurons: a complex language. *J Physiol Paris*. 96(3–4):199–207.
- Philipsen A, Feige B, Hesslinger B, Ebert D, Carl C, Hornyak M, Lieb K, Voderholzer U, Riemann D. (2005) Sleep in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled polysomnographic study including spectral analysis of the sleep EEG. *Sleep*. 28(7):877–84.
- Piven J, Arndt S, Bailey J, Haverkamp S, Andreasen NC, Palmer P. (1995) An MRI study of brain size in autism. *Am J Psychiatry*. 152(8):1145–9.
- Piven J, Arndt S, Bailey J, Andreasen N. (1996) Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 35(4):530–6.
- Piven, J., Bailey, Ranson, B.J., Arndt, S. (1997) An MRI Study of the Corpus Callosum in Autism. *Am J Psychiatry*; 154:1051–1056
- Pivik, R.T., Broughton, R.J., Coppola, R., Davidson, R.J., Fox, N., & Nuwer, M.R. (1993). Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology*, 30(6), 547–558.
- Pritchard, T.C., Alloway, K.D. *Neurosciences médicales*, 2002, De Boeck Université, 526 pages.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. 1968. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information/Brain Research Institute, UCLA.
- Redcay, E., Courchesne, E. (2005). When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biological Psychiatry*. 58, 1–9.
- Rippon, G., Brock, J., Brown, C., Boucher, J. (2007) Disordered connectivity in the autistic brain: Challenges for the 'new psychophysiology'. *International Journal of Psychophysiology*. 63, 164–172

- Roth T. (2001). The relationship between psychiatric diseases and insomnia. Int J Clin Pract Suppl. 116, 3-8. Review.
- Rubenstein, J.L., Merzenich, M.M., (2003). Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. Genes, Brain and Behavior. (2). 255–267.
- Schmidt, P., Krings, T., Willmes, K., Roessler, F., Reul, J., Thron, A. (1999). Determination of cognitive hemispheric lateralization by “functional“ transcranial Doppler cross-validated by functional MRI. Stroke, 30(5) 939-945.
- Shah A, Frith U. (1983). An islet of ability in autistic children: a research note. J Child Psychol Psychiatry. 24(4):613-20.
- Shah A, Frith U. (1993). Why do autistic individuals show superior performance on the block design task? J Child Psychol Psychiatry. 34(8):1351-64.
- Shibagaki M, Klyono S, Nakamura K, Fujisawa K. (1982) Developmental studies on EEG spectral analysis in mentally retarded children. Clin Electroencephalogr.13(4):257-63.
- Smigielska-Kuzia J, Sobaniec W, Kułak W, Boćkowski L, Sołowiej E. (2005) Quantitative EEG analysis of REM sleep in children with Down syndrome. Rocz Akad Med Białymst. 50 Suppl 1:20-2.
- Soper, H. V., Satz, P., Orsini, D. L., Henry, R. R., Zvi, J. C., & Schulman, M. (1986). Handedness patterns in autism suggest subtypes. Journal of Autism and Developmental Disorders. 16, 155–167.
- Spencer, S. S., Kim, J., deLanerolle, N., Spencer, D.D. (1999) Differential Neuronal and Glial Relations with Parameters of Ictal Discharge in Mesial Temporal Lobe Epilepsy. Epilepsia. 40(6),708 – 12.
- Spencer J, O'Brien J, Riggs K, Braddick O, Atkinson J, Wattam-Bell J. (2000). Motion processing in autism: evidence for a dorsal stream deficiency. Neuroreport. 11: 2765–7.
- Steffenburg S, Gillberg C, Steffenburg U. (1996) Psychiatric disorders in children and adolescents with mental retardation and active epilepsy. Arch Neurol. 53(9):904-12.
- Steriade, M., McCormick, D.A., Sejnowski, T.J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. Science. 262, 675-685.
- Steriade M. (1994). Sleep oscillations and their blockage by activating systems. J Psychiatry Neurosci. 19(5):354-8. Review.

- Stores, Gregory. (1992) Sleep studies in children with a mental handicap. Journal of Child Psychology and Psychiatry. 33(8),1303-1317.
- Tantam D, Monaghan L, Nicholson H, Stirling J. (1989). Autistic children's ability to interpret faces: a research note. J Child Psychol Psychiatry. 30(4):623-30.
- Tsatsanis KD, Rourke BP, Klin A, Volkmar FR, Cicchetti D, Schultz RT. (2003) Reduced thalamic volume in high-functioning individuals with autism. Biological Psychiatry. 53(2):121-9
- Vargas, D.L., Nascimbene, C., Krishnan, C., Zimmerman, A.W., Pardo, C.A. (2005) Neuroglial Activation and Neuroinflammation in the Brain of Patients with Autism. Ann Neurol. 57:67–81.
- Vingerhoets, G., Stroobant, N. (1999). Lateralization of cerebral blood flow velocity changes during cognitive tasks. A simultaneous bilateral transcranial Doppler study. Stroke, 30(10), 2152-2158.
- Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. Autism and pervasive developmental disorders. (2004) Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines. 45(1):135-70
- Wainwright JA, Bryson SE. (1996) Visual-spatial orienting in autism. J Autism Dev Disord. 26(4):423-38.
- Waiter GD, Williams JH, Murray AD, Gilchrist A, Perrett DI, Whiten A. (2004) A voxel-based investigation of brain structure in male adolescents with autistic spectrum disorder. Neuroimage. 22(2):619-25.
- Waiter GD, Williams JH, Murray AD, Gilchrist A, Perrett DI, Whiten A. (2005) Structural white matter deficits in high-functioning individuals with autistic spectrum disorder: a voxel-based investigation. Neuroimage.15;24(2):455-61
- Werth E, Acherman P, Borbely A. (1996). Brain topography of the human sleep EEG: antero-posterior shifts of spectral power. NeuroReport. 8: 123–127.
- Werth E, Acherman P, Borbely A. (1997) Fronto-occipital EEG power gradients in human sleep. J Sleep Res. 6:102–112.
- Werth E, Achermann P, Dijk DJ, Borbely AA. (1997). Spindle frequency activity in the sleep EEG: individual differences and topographic distribution. Electroenceph clin Neurophysiol. 103:535–542.

- Zeitlhofer J, Gruber G, Anderer P, Asenbaum S, Schimicek P, Saletu B. (1997). Topographic distribution of sleep spindles in young healthy subjects. J Sleep Res. 6(3):149-55.
- Zilbovicius M, Garreau B, Samson Y, Remy P, Barthélémy C, Syrota A, Lelord G. (1995) Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. Am J Psychiatry. 152(2):248-52.
- Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline JB, Remy P, Mangin JF, Thivard L, Barthélémy C, Samson Y. (2000) Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. Positron emission tomography. Am J Psychiatry. 157(12):1988-93.
- Zygierewicz J, Blinowska KJ, Durka PJ, Szelenberger W, Niemcewicz S, Androsiuk W. (1999). High resolution study of sleep spindles. Clin Neurophysiol. 110(12):2136-47.



## **Appendice**

## **Apport des auteurs**

### **Article 1: “ Topography of EEG activity During REM Sleep In Adults With Autism ”**

**Christianne Bolduc** : Recherche et analyse de la littérature, participation au choix de la problématique, de la conceptualisation et de la méthodologie, collecte des données, analyse et interprétation des résultats, rédaction.

**Élyse Limoges** : Participation à la collecte des données.

**Anne-Marie Daoust** : Participation à la collecte des données.

**Élyse Chevirer** : Participation à la collecte des données.

**Laurent Mottron** : Participation à la rédaction.

**Roger Godbout** : Supervision lors du choix de la problématique, de la conceptualisation, de l'analyse, de l'interprétation et de la rédaction.

### **Article 2 : “Evidence for atypical cortical activity distribution in high functioning autistic spectrum disorders: an EEG study during REM sleep”**

**Christianne Bolduc** : Recherche et analyse de la littérature, participation au choix de la problématique, de la conceptualisation et de la méthodologie, collecte des données, analyse et interprétation des résultats, rédaction.

**Élyse Limoges** : Participation à la collecte des données.

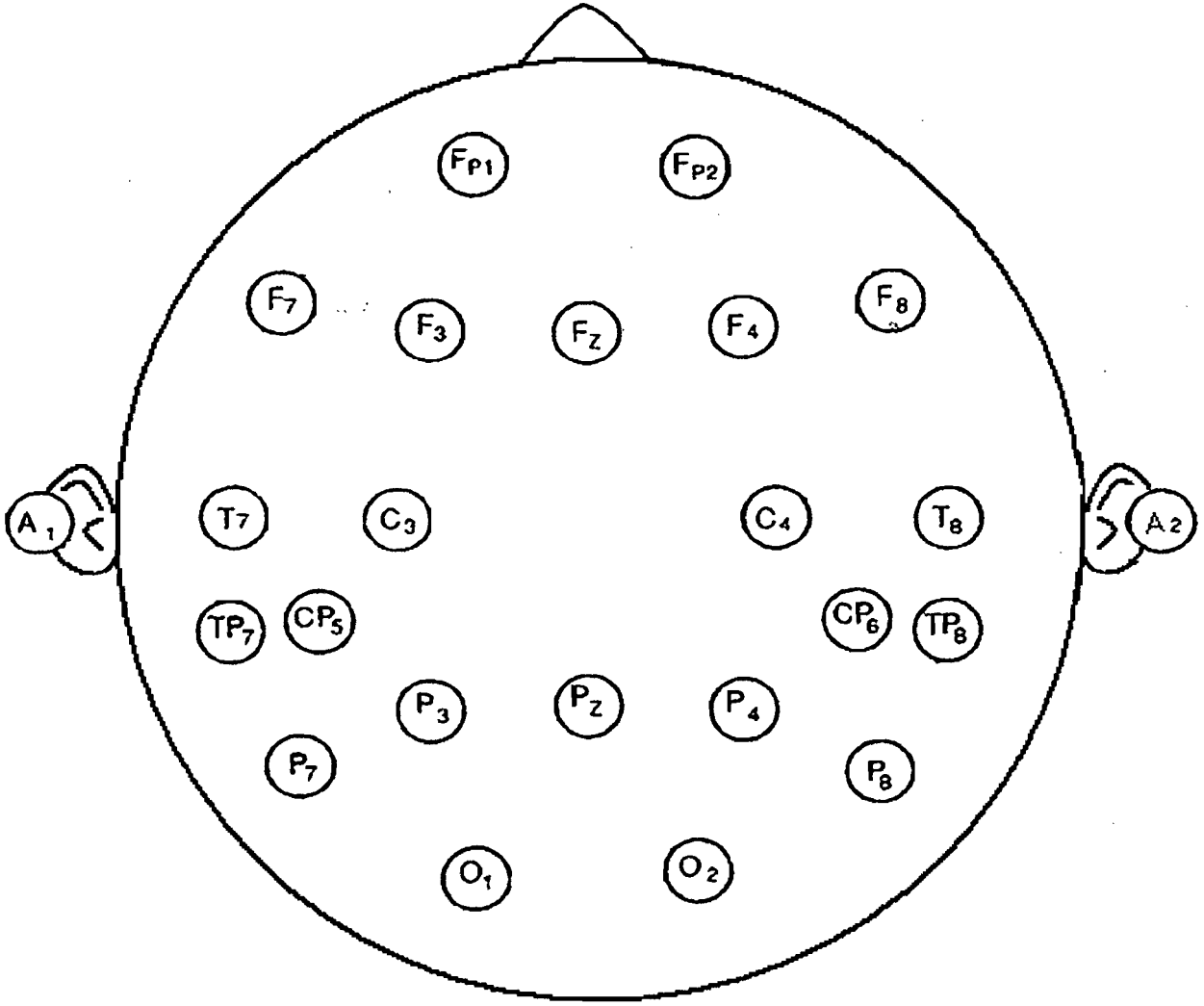
**Anne-Marie Daoust** : Participation à la collecte des données.

**Élyse Chevirer** : Participation à la collecte des données.

**Laurent Mottron** : Participation à la rédaction.

**Roger Godbout** : Supervision lors du choix de la problématique, de la conceptualisation, de l'analyse, de l'interprétation et de la rédaction.

Montage EEG complet



**Données complètes des tableaux 5,6,7 et 8 de l'article "Evidence for atypical cortical activity distribution in high functioning autistic spectrum disorders: an EEG study during REM sleep"**

Tableau 5a: Analyses de ratios proximaux, pour toutes les bandes de fréquence. Moyenne  $\pm$  écart type.

	Pairs	Beta			Alpha			Theta			Delta			Total		
		ASD	CTL	P	ASD	CTL	P	ASD	CTL	P	ASD	CTL	P	ASD	CTL	P
<b>Proximal</b>	F7-Fp1	11.54 $\pm$ 32.58	22.03 $\pm$ 24.61	0.29	10.58 $\pm$ 41.08	21.88 $\pm$ 26.01	0.38	80.94 $\pm$ 49.68	82.25 $\pm$ 23.58	0.93	189.68 $\pm$ 46.06	178.85 $\pm$ 25.52	0.44	228.39 $\pm$ 40.00	221.28 $\pm$ 21.93	0.57
	F8-Fp2	13.88 $\pm$ 36.08	19.88 $\pm$ 22.07	0.32	10.82 $\pm$ 40.90	18.83 $\pm$ 41.95	0.59	80.71 $\pm$ 50.92	81.14 $\pm$ 29.59	0.98	185.79 $\pm$ 51.26	178.73 $\pm$ 25.68	0.63	226.42 $\pm$ 44.98	221.30 $\pm$ 24.39	0.70
	T7-F7	-17.01 $\pm$ 39.74	-1.50 $\pm$ 20.26	0.20	20.37 $\pm$ 45.66	34.20 $\pm$ 23.85	0.32	67.20 $\pm$ 55.77	67.18 $\pm$ 25.63	0.10	156.59 $\pm$ 56.78	145.94 $\pm$ 28.90	0.53	204.29 $\pm$ 51.11	198.01 $\pm$ 23.13	0.68
	T8-F8	-31.99 $\pm$ 33.29	-11.77 $\pm$ 34.31	0.10	9.50 $\pm$ 44.98	24.62 $\pm$ 40.70	0.34	50.50 $\pm$ 62.23	60.12 $\pm$ 34.33	0.61	145.78 $\pm$ 66.52	145.06 $\pm$ 29.44	0.97	193.22 $\pm$ 58.43	195.18 $\pm$ 28.12	0.91
	T7-C3	-43.63 $\pm$ 55.75	-30.38 $\pm$ 32.59	0.48	-3.63 $\pm$ 59.68	14.23 $\pm$ 32.60	0.33	56.74 $\pm$ 61.16	59.10 $\pm$ 32.16	0.90	157.89 $\pm$ 55.83	151.67 $\pm$ 32.84	0.72	210.02 $\pm$ 48.54	209.78 $\pm$ 25.62	0.99
	T8-C4	-57.73 $\pm$ 42.02	-43.04 $\pm$ 52.35	0.39	-18.06 $\pm$ 60.89	-0.34 $\pm$ 67.71	0.34	35.86 $\pm$ 70.13	50.72 $\pm$ 43.11	0.49	145.77 $\pm$ 65.40	150.21 $\pm$ 33.09	0.82	197.64 $\pm$ 54.97	205.53 $\pm$ 31.09	0.63

TP7-C3	-17.73± 46.27	-2.47± 37.53	0.32	37.51± 45.16	50.31± 42.29	0.42	75.73± 49.40	87.67± 43.95	0.48	169.48± 52.50	173.01± 40.81	0.83	223.87± 43.20	230.87± 34.76	0.62
TP8-C4	-34.62± 33.57	3.40± 42.51	<0.01	23.35± 49.64	56.30± 51.38	0.08	55.69± 61.28	88.57± 47.20	0.11	157.73± 63.42	175.96± 42.65	0.36	211.64± 51.53	233.52± 37.64	0.19
P7-C3	12.61± 40.02	30.93± 32.66	0.17	84.75± 47.85	96.23± 42.13	0.49	105.42± 47.28	121.57± 40.88	0.32	193.39± 45.46	208.08± 45.94	0.38	248.91± 39.28	262.64± 38.96	0.34
P8-C4	-2.25± 27.24	33.70± 32.28	<0.01	72.77± 48.42	103.82± 38.71	0.06	92.98± 50.57	121.99± 38.08	0.08	185.38± 54.63	209.04± 40.31	0.18	239.71± 45.44	263.95± 33.87	0.10
O1-P7	38.99± 29.05	73.28± 18.33	<0.01	123.79± 53.94	155.95± 37.70	0.08	183.08± 120.82	289.49± 76.23	<0.01	219.28± 49.81	254.10± 50.06	0.07	271.76± 44.83	304.10± 41.60	0.06
O2-P8	40.14± 24.93	69.85± 26.60	<0.01	123.54± 51.86	154.03± 42.44	0.08	106.23± 43.33	128.65± 49.55	0.18	218.91± 51.46	253.77± 44.18	0.054	270.10± 45.88	302.59± 38.43	0.04

Tableau 5b: Analyses des ratios distaux, pour toutes les bandes de fréquence. Moyenne  $\pm$  écart type.

	Pairs	Beta			Alpha			Theta			Delta			Total		
		ASD	CTL	P	ASD	CTL	P	ASD	CTL	P	ASD	CTL	P	ASD	CTL	P
Distal	T7-Fp1	-26.13 $\pm$ 47.56	-9.12 $\pm$ 26.10	0.24	12.29 $\pm$ 51.18	29.43 $\pm$ 26.67	0.27	62.83 $\pm$ 59.98	64.20 $\pm$ 28.38	0.94	158.43 $\pm$ 57.94	148.45 $\pm$ 30.18	0.57	208.07 $\pm$ 51.31	202.57 $\pm$ 23.78	0.72
	T8-Fp2	-39.59 $\pm$ 37.55	-19.04 $\pm$ 40.00	0.15	-0.09 $\pm$ 51.00	18.28 $\pm$ 45.44	0.30	43.41 $\pm$ 68.80	56.12 $\pm$ 38.58	0.53	146.76 $\pm$ 67.65	147.58 $\pm$ 31.17	0.97	196.73 $\pm$ 58.06	199.48 $\pm$ 29.20	0.87
	Tp7-Fp1	-6.04 $\pm$ 40.94	14.26 $\pm$ 28.79	0.12	45.26 $\pm$ 38.50	59.27 $\pm$ 33.82	0.29	79.15 $\pm$ 47.00	90.00 $\pm$ 39.77	0.49	169.82 $\pm$ 55.14	168.71 $\pm$ 38.47	0.94	221.41 $\pm$ 45.41	222.51 $\pm$ 33.51	0.94
	Tp8-Fp2	-21.13 $\pm$ 32.70	18.77 $\pm$ 32.12	<0.01	32.51 $\pm$ 42.23	64.44 $\pm$ 42.21	0.04	60.23 $\pm$ 58.27	90.50 $\pm$ 43.58	0.11	158.50 $\pm$ 65.66	172.39 $\pm$ 40.95	0.49	210.20 $\pm$ 53.46	226.39 $\pm$ 36.57	0.34
	Tp7-F7	1.15 $\pm$ 34.87	23.53 $\pm$ 21.14	0.04	49.60 $\pm$ 35.86	66.40 $\pm$ 27.04	0.16	81.66 $\pm$ 43.83	94.29 $\pm$ 36.33	0.40	167.36 $\pm$ 54.26	166.81 $\pm$ 37.79	0.97	217.08 $\pm$ 45.51	220.26 $\pm$ 31.68	0.83
	Tp8-F8	-14.92 $\pm$ 28.66	22.42 $\pm$ 30.70	<0.01	38.05 $\pm$ 37.10	66.98 $\pm$ 39.49	0.04	65.38 $\pm$ 51.94	91.66 $\pm$ 40.33	0.12	156.70 $\pm$ 64.55	168.71 $\pm$ 39.02	0.54	205.99 $\pm$ 53.67	221.13 $\pm$ 35.23	0.36

P7-Fp1	20.29± 35.86	41.33± 26.16	0.07	86.58± 41.56	97.37± 35.59	0.45	106.13± 45.13	119.88± 37.68	0.37	193.23± 48.50	202.04± 43.42	0.60	245.77± 41.14	252.72± 37.44	0.63
P8-Fp2	7.13± 25.44	43.41± 25.04	<0.01	75.47± 42.62	104.07± 32.81	0.04	94.56± 48.94	120.50± 35.96	0.11	185.88± 57.18	204.16± 39.07	0.31	237.70± 47.37	255.59± 33.36	0.24
P7-F7	25.27± 31.58	48.28± 20.23	0.03	87.73± 39.56	101.89± 30.37	0.27	106.34± 42.80	121.61± 35.24	0.30	189.49± 47.99	198.97± 42.54	0.57	240.49± 41.22	249.54± 35.49	0.53
P8-F8	11.33± 23.04	45.47± 24.72	<0.01	77.30± 39.11	104.05± 31.49	0.04	96.29± 45.49	119.33± 33.78	0.12	182.20± 56.97	199.03± 37.09	0.34	232.22± 47.93	249.34± 31.74	0.25
O1-Fp1	41.59± 27.79	75.53± 16.68	<0.01	120.24± 46.76	148.37± 31.86	0.08	132.11± 43.67	163.25± 27.18	0.03	222.82± 48.34	253.01± 43.74	0.09	272.58± 43.19	299.52± 35.32	0.08
O2-Fp2	41.24± 24.22	72.93± 23.68	<0.01	120.21± 45.59	146.92± 37.53	0.09	132.48± 41.85	160.55± 28.67	0.04	223.59± 48.64	253.30± 40.32	0.08	273.18± 42.92	298.52± 30.03	0.08
O1-F7	44.85± 25.57	76.87± 15.27	<0.01	119.64± 45.17	146.23± 30.21	0.08	130.57± 41.59	159.58± 25.90	0.04	218.01± 47.64	246.08± 41.72	0.10	266.57± 43.15	291.79± 33.79	0.10
O2-F8	43.41± 22.86	73.53± 23.43	<0.01	119.22± 42.81	145.05± 36.24	0.08	131.13± 40.04	157.00± 26.85	0.04	217.95± 49.23	246.45± 38.22	0.08	266.43± 43.64	291.15± 33.12	0.09



O1-T7	46.67± 24.93	76.89± 15.56	<0.01	120.03± 46.05	146.94± 30.72	0.08	130.22± 40.93	157.67± 25.16	0.04	219.28± 49.81	254.10± 50.06	0.07	261.63± 44.77	286.12± 33.64	0.11
O2-T8	46.21± 22.51	74.00± 22.89	<0.01	119.02± 42.01	145.32± 36.46	0.07	129.98± 38.75	154.54± 25.61	0.04	211.49± 50.65	239.36± 38.37	0.10	259.24± 45.16	284.83± 33.41	0.08
O1-Tp7	43.79± 26.62	75.16± 16.95	<0.01	121.32± 49.33	150.77± 33.49	0.08	130.40± 41.18	161.77± 28.94	0.03	214.73± 49.30	244.69± 44.98	0.10	264.97± 44.24	293.60± 37.48	0.07
O2-Tp8	44.10± 24.48	72.25 ± 24.39	<0.01	121.17± 46.36	149.88± 40.39	0.08	130.48± 38.44	158.92± 30.27	0.03	213.78± 51.09	245.70± 42.42	0.07	262.68± 45.25	293.26± 37.80	0.051

**Tableau 6: Analyses des ratios proximaux et distaux comparés à une constante zéro, pour le groupe TSA. Moyenne  $\pm$  écart type.**

	Pairs	Beta		Alpha		Theta		Delta		Total	
		ASD	P	ASD	P	ASD	P	ASD	P	ASD	P
Proximal	F7-Fp1	44.85 $\pm$ 25.57	<0.01	10.58 $\pm$ 41.08	0.32	80.98 $\pm$ 49.68	<0.01	189.68 $\pm$ 46.06	<0.01	228.39 $\pm$ 42.00	<0.01
	F8-Fp2	10.82 $\pm$ 40.90	0.31	10.82 $\pm$ 40.90	0.31	80.71 $\pm$ 50.92	<0.01	185.79 $\pm$ 51.26	<0.01	226.42 $\pm$ 44.98	<0.01
	P7-C3	12.61 $\pm$ 40.01	0.23	84.75 $\pm$ 47.85	<0.01	105.42 $\pm$ 47.28	<0.01	193.39 $\pm$ 45.46	<0.01	248.91 $\pm$ 39.28	<0.01
	P8-C4	-2.25 $\pm$ 27.24	0.75	72.77 $\pm$ 48.42	<0.01	92.98 $\pm$ 50.56	<0.01	185.38 $\pm$ 54.63	<0.01	239.71 $\pm$ 45.44	<0.01
	T7-F7	-17.01 $\pm$ 39.74	0.11	20.37 $\pm$ 45.66	0.09	67.20 $\pm$ 55.77	<0.01	156.59 $\pm$ 56.78	<0.01	204.29 $\pm$ 51.11	<0.01
	T8-F8	-31.99 $\pm$ 33.29	<0.01	9.50 $\pm$ 44.98	0.41	50.50 $\pm$ 63.23	0.01	145.78 $\pm$ 66.52	<0.01	193.22 $\pm$ 58.43	<0.01
Distal	O1-Tp7	43.79 $\pm$ 26.62	<0.01	121.32 $\pm$ 49.33	<0.01	130.40 $\pm$ 41.18	<0.01	214.73 $\pm$ 49.30	<0.01	264.97 $\pm$ 44.24	<0.01
	O2-Tp8	44.10 $\pm$ 23.48	<0.01	121.17 $\pm$ 46.36	<0.01	130.48 $\pm$ 38.44	<0.01	213.78 $\pm$ 51.09	<0.01	262.68 $\pm$ 45.25	<0.01
	O1-T7	46.67 $\pm$ 24.93	<0.01	120.03 $\pm$ 46.05	<0.01	130.22 $\pm$ 40.93	<0.01	212.62 $\pm$ 48.81	<0.01	261.63 $\pm$ 44.77	<0.01
	O2-T8	42.21 $\pm$ 26.51	<0.01	119.02 $\pm$ 42.01	<0.01	129.98 $\pm$ 38.75	<0.01	211.49 $\pm$ 50.65	<0.01	259.24 $\pm$ 45.16	<0.01
	O1-P7	43.79 $\pm$ 22.62	<0.01	123.79 $\pm$ 53.94	<0.01	183.08 $\pm$ 120.82	<0.01	212.28 $\pm$ 49.81	<0.01	271.78 $\pm$ 44.83	<0.01
	O2-P8	40.14 $\pm$ 24.93	<0.01	123.54 $\pm$ 51.86	<0.01	106.23 $\pm$ 43.33	<0.01	218.91 $\pm$ 51.46	<0.01	270.11 $\pm$ 45.88	<0.01
	T7-Fp1	-26.13 $\pm$ 47.57	<0.05	12.29 $\pm$ 51.18	0.35	62.83 $\pm$ 59.98	<0.01	158.43 $\pm$ 57.94	<0.01	208.07 $\pm$ 51.31	<0.01
	T8-Fp2	-39.59 $\pm$ 37.55	<0.01	-0.09 $\pm$ 51.00	0.99	43.41 $\pm$ 68.80	0.02	146.76 $\pm$ 67.65	<0.01	196.73 $\pm$ 58.06	<0.01
	O1-F7	44.85 $\pm$ 25.57	<0.01	119.64 $\pm$ 45.17	<0.01	130.57 $\pm$ 41.59	<0.01	218.01 $\pm$ 47.64	<0.01	266.57 $\pm$ 43.15	<0.01

O2-F8	43.41± 22.89	<0.01	119.22± 42.81	<0.01	131.13± 40.04	<0.01	217.95± 49.23	<0.01	266.43± 43.64	<0.01
O1-Fp1	41.59± 27.79	<0.01	120.24± 46.76	<0.01	132.11± 43.67	<0.01	222.82± 48.34	<0.01	272.58± 43.19	<0.01
O2-Fp2	41.23± 24.22	<0.01	120.21± 45.59	<0.01	132.48± 41.85	<0.01	223.59± 48.64	<0.01	273.19± 42.92	<0.01
P7-F7	25.27± 31.58	0.01	87.73± 39.56	<0.01	106.34± 42.80	<0.01	189.49± 47.99	<0.01	240.49± 41.22	<0.01
P8-F8	11.33± 23.04	0.07	77.30± 39.11	<0.01	96.29± 45.49	<0.01	182.20± 56.97	<0.01	232.22± 47.93	<0.01
P7-Fp1	20.29± 35.86	0.04	86.58± 41.56	<0.01	106.13± 45.13	<0.01	193.23± 48.50	<0.01	245.77± 41.14	<0.01
P8-Fp2	7.13± 25.44	0.28	75.47± 42.63	<0.01	94.56± 48.94	<0.01	185.88± 57.18	<0.01	237.70± 47.37	<0.01
Tp7-F7	1.15± 34.87	0.90	49.60± 35.86	<0.01	81.66± 43.83	<0.01	167.36± 54.26	<0.01	217.08± 45.51	<0.01
Tp8-F8	-14.92± 28.66	0.054	38.05± 37.10	<0.01	65.38± 51.94	<0.01	156.70± 64.55	<0.01	205.99± 53.67	<0.01
Tp7-C3	-17.73± 46.27	0.15	37.51± 45.16	<0.01	75.73± 49.30	<0.01	169.48± 52.50	<0.01	228.87± 43.20	<0.01
Tp8-C4	-34.62± 33.57	<0.01	23.35± 49.64	0.08	55.69± 61.28	<0.01	157.73± 63.42	<0.01	211.64± 51.53	<0.01
Tp7-Fp1	-6.04± 40.94	0.56	45.26± 39.00	<0.01	79.15± 47.00	<0.01	169.82± 55.14	<0.01	221.41± 45.41	<0.01
Tp8-Fp2	-21.13± 32.70	0.02	32.51± 42.23	0.01	60.23± 58.27	<0.01	158.50± 65.66	<0.01	210.20± 53.46	<0.01

**Tableau 7: Analyses des ratios proximaux et distaux comparés à une constante zéro, pour le groupe contrôle. Moyenne  $\pm$  écart type.**

	Pairs	Beta		Alpha		Theta		Delta		Total	
		CTL	P	CTL	P	CTL	P	CTL	P	CTL	P
Proximal	F7-Fp1	21.88 $\pm$ 26.01	<0.01	21.88 $\pm$ 26.01	0.01	82.25 $\pm$ 23.58	<0.01	178.85 $\pm$ 25.52	<0.01	221.28 $\pm$ 21.93	<0.01
	F8-Fp2	18.83 $\pm$ 41.95	0.10	18.83 $\pm$ 41.95	0.10	81.14 $\pm$ 29.59	<0.01	178.73 $\pm$ 25.68	<0.01	221.30 $\pm$ 24.39	<0.01
	P7-C3	30.93 $\pm$ 32.66	<0.01	96.23 $\pm$ 42.14	<0.01	121.57 $\pm$ 40.88	<0.01	208.08 $\pm$ 45.94	<0.01	262.64 $\pm$ 38.96	<0.01
	P8-C4	33.70 $\pm$ 32.28	<0.01	103.83 $\pm$ 38.71	<0.01	121.99 $\pm$ 38.08	<0.01	209.04 $\pm$ 40.31	<0.01	263.95 $\pm$ 33.87	<0.01
	T7-F7	-1.50 $\pm$ 20.26	0.79	34.20 $\pm$ 23.85	<0.01	67.18 $\pm$ 25.63	<0.01	145.94 $\pm$ 28.90	<0.01	198.01 $\pm$ 23.13	<0.01
	T8-F8	-11.77 $\pm$ 34.21	0.31	24.62 $\pm$ 40.70	0.03	60.12 $\pm$ 34.33	<0.01	145.06 $\pm$ 29.44	<0.01	195.18 $\pm$ 28.12	<0.01
Distal	T7-Fp1	41.14 $\pm$ 25.73	<0.01	29.43 $\pm$ 26.67	<0.01	64.20 $\pm$ 28.38	<0.01	148.45 $\pm$ 30.18	<0.01	202.57 $\pm$ 23.78	<0.01
	T8-Fp2	-19.04 $\pm$ 40.00	0.09	18.28 $\pm$ 45.44	0.14	56.12 $\pm$ 38.58	<0.01	147.58 $\pm$ 31.17	<0.01	199.48 $\pm$ 29.20	<0.01
	O1-F7	76.87 $\pm$ 15.28	<0.01	146.23 $\pm$ 30.21	<0.01	159.58 $\pm$ 25.90	<0.01	246.08 $\pm$ 41.72	<0.01	291.79 $\pm$ 33.79	<0.01
	O2-F8	73.54 $\pm$ 23.43	<0.01	145.05 $\pm$ 36.23	<0.01	157.00 $\pm$ 26.85	<0.01	246.45 $\pm$ 38.22	<0.01	291.15 $\pm$ 33.12	<0.01
	O1-Fp1	75.53 $\pm$ 16.68	<0.01	148.37 $\pm$ 31.86	<0.01	163.25 $\pm$ 27.18	<0.01	253.0143 43.74	<0.01	299.52 $\pm$ 35.32	<0.01
	O2-Fp2	72.93 $\pm$ 23.68	<0.01	146.92 $\pm$ 37.53	<0.01	160.55 $\pm$ 28.67	<0.01	253.30 $\pm$ 40.32	<0.01	298.52 $\pm$ 35.03	<0.01
	O1-Tp7	75.16 $\pm$ 16.95	<0.01	150.77 $\pm$ 33.49	<0.01	161.77 $\pm$ 28.94	<0.01	244.69 $\pm$ 4 44.98	<0.01	293.60 $\pm$ 37.48	<0.01
	O2-Tp8	72.25 $\pm$ 24.39	<0.01	149.88 $\pm$ 40.39	<0.01	158.92 $\pm$ 30.27	<0.01	245.70 $\pm$ 42.42	<0.01	293.26 $\pm$ 37.80	<0.01
	O1-T7	76.89 $\pm$ 15.56	<0.01	146.94 $\pm$ 30.72	<0.01	157.67 $\pm$ 25.16	<0.01	238.99 $\pm$ 41.07	<0.01	286.12 $\pm$ 33.64	<0.01

O2-T8	74.00± 22.89	<0.01	145.32± 36.46	<0.01	154.54± 25.61	<0.01	239.36± 38.37	<0.01	284.83± 33.41	<0.01
O1-P7	73.28± 18.33	<0.01	155.95± 37.70	<0.01	289.49± 76.23	<0.01	254.10± 50.06	<0.01	304.10± 41.60	<0.01
O2-P8	69.85± 26.60	<0.01	154.03± 42.44	<0.01	128.65± 49.55	<0.01	253.77±4 44.18	<0.01	302.59± 38.43	<0.01
P7-F7	48.28± 20.23	<0.01	101.89± 30.37	<0.01	121.61± 35.24	<0.01	198.97± 42.54	<0.01	249.54± 35.49	<0.01
P8-F8	45.47± 24.73	<0.01	104.05± 31.49	<0.01	119.33± 33.78	<0.01	199.03±3 37.09	<0.01	249.34± 31.74	<0.01
P7-Fp1	41.33± 26.16	<0.01	97.37± 35.59	<0.01	119.88± 37.67	<0.01	202.04± 43.42	<0.01	252.72± 37.44	<0.01
P8-Fp2	43.41± 25.04	<0.01	104.07± 32.81	<0.01	120.50± 35.96	<0.01	204.16± 39.07	<0.01	255.59± 33.36	<0.01
TP7-F7	23.53± 21.14	<0.01	49.60± 35.86	<0.01	94.29± 36.33	<0.01	166.81± 37.79	<0.01	220.26± 31.68	<0.01
TP8-F8	40.14± 24.93	<0.01	66.98± 39.49	<0.01	91.66± 40.33	<0.01	168.71± 39.02	<0.01	221.13± 35.23	<0.01
TP7-C3	-2.27± 37.53	0.80	50.31± 42.29	<0.01	87.67± 43.95	<0.01	173.01± 40.81	<0.01	230.87± 34.76	<0.01
TP8-C4	3.40± 42.51	0.76	56.30± 51.38	<0.01	88.57± 47.20	<0.01	175.96± 42.65	<0.01	233.52± 37.64	<0.01
TP7-Fp1	14.26± 28.79	0.08	59.27± 33.82	<0.01	90.00± 39.77	<0.01	168.71± 38.47	<0.01	222.51± 33.51	<0.01
TP8-Fp2	-21.13± 32.70	0.02	64.44± 42.21	<0.01	90.50± 43.58	<0.01	172.39± 65.66	<0.01	226.39± 36.57	<0.01

**Table 8 Analyse de ratios interhémisphériques, pour chaque bande de fréquence.**  
**Moyenne ± écart type.**

Pairs	Bands	ASD different from the equilibrium		CTL different from the equilibrium		P differences inter-groups
		ASD	p ASD	CTL	P CTL	
O1_O2	Delta	0.09±2.39	0.90	0.64±1.75	0.22	0.50
O1_O2	Theta	-6.36±3.93	<0.01	-7.81±4.32	<0.01	0.36
O1_O2	Alpha	0.08±3.86	0.93	1.22±2.54	0.10	0.36
O1_O2	Beta	0.14±4.08	0.89	0.57±2.84	0.47	0.74
O1_O2	Total	0.07±1.86	0.88	0.47±1.31	0.23	0.52
P7_P8	Delta	-1.59±4.21	0.15	0.48±3.43	0.60	0.15
P7_P8	Theta	-17.96±9.88	<0.01	-10.33±8.61	<0.01	0.03
P7_P8	Alpha	-3.32±7.55	0.09	1.97±6.62	0.26	0.04
P7_P8	Beta	-3.96±9.56	0.11	0.62±8.10	0.77	0.16
P7_P8	Total	-1.59±3.63	0.10	0.54±3.26	0.54	0.10
P3_P4	Delta	-0.88±1.36	0.03	-0.51±0.96	0.07	0.41
P3_P4	Theta	-1.26±1.98	0.03	-0.36±1.55	0.39	0.19
P3_P4	Alpha	-1.66±2.95	0.04	-0.41±1.96	0.44	0.19
P3_P4	Beta	-2.63±3.11	<0.01	-0.41±2.63	0.56	0.04
P3_P4	Total	-0.79±1.19	0.02	-0.32±0.90	0.20	0.25
Tp7_Tp8	Delta	-0.92±5.73	0.53	2.37±3.39	0.02	0.06
Tp7_Tp8	Theta	-2.03±9.75	0.41	2.08±5.92	0.19	0.16
Tp7_Tp8	Alpha	-0.42±9.60	0.86	4.27±7.82	0.05	0.14
Tp7_Tp8	Beta	-1.69±13.86	0.63	3.50±9.99	0.19	0.24
Tp7_Tp8	Total	-0.88±5.18	0.50	2.01±3.55	0.04	0.08
Cp5_Cp6	Delta	-1.11±2.33	0.07	-0.98±1.56	0.03	0.86
Cp5_Cp6	Thêta	-2.10±3.62	0.03	-1.18±2.72	0.11	0.43
Cp5_Cp6	Alpha	-2.33±5.46	0.10	-1.37±4.38	0.24	0.59
Cp5_Cp6	Beta	-2.68±5.46	0.07	-1.70±5.96	0.28	0.63
Cp5_Cp6	Total	-1.05±2.17	0.07	-0.77±1.71	0.10	0.70
T7_T8	Delta	-2.43±6.07	0.13	0.10±4.47	0.93	0.21

T7_T8	Theta	-4.41±10.67	0.12	-1.05±9.41	0.68	0.37
T7_T8	Alpha	-3.56±13.19	0.29	-2.31±13.22	0.52	0.79
T7_T8	Beta	-3.26±16.93	0.45	-2.43±17.18	0.60	0.89
T7_T8	Total	-2.21±5.82	0.14	-0.13±5.19	0.92	0.31
C3_C4	Delta	-0.53±2.27	0.36	-0.78±1.00	<0.01	0.69
C3_C4	Theta	-1.04±2.21	0.08	-0.77±1.12	0.02	0.68
C3_C4	Alpha	-0.90±4.45	0.42	-0.98±2.26	0.11	0.94
C3_C4	Beta	-0.18±5.10	0.89	-0.95±3.30	0.27	0.61
C3_C4	Total	-0.48±1.79	0.30	-0.62±0.80	<0.01	0.77
F3_F4	Delta	-0.09±1.60	0.82	-0.69±1.34	0.06	0.26
F3_F4	Theta	-0.04±2.03	0.93	-1.03±1.66	0.03	0.15
F3_F4	Alpha	-0.31±2.89	0.66	-0.91±2.32	0.15	0.53
F3_F4	Beta	0.16±3.78	0.86	-1.26±3.06	0.13	0.25
F3_F4	Total	-0.04±1.35	0.90	-0.62±1.13	0.05	0.20
F7_F8	Delta	-0.88±4.00	0.39	0.22±2.82	0.76	0.39
F7_F8	Theta	-0.07±5.35	0.95	0.41±4.88	0.75	0.79
F7_F8	Alpha	0.01±8.51	0.99	-0.20±8.40	0.92	0.94
F7_F8	Beta	0.01±8.51	0.99	-0.20±8.40	0.92	0.94
F7_F8	Total	-0.43±3.47	0.62	0.37±2.78	0.61	0.48
Fp1_Fp2	Delta	0.26±1.04	0.33	0.34±1.34	0.32	0.83
Fp1_Fp2	Theta	9.92±6.26	<0.01	12.73±3.62	<0.01	0.13
Fp1_Fp2	Alpha	0.01±2.36	0.98	0.51±2.10	0.36	0.54
Fp1_Fp2	Beta	0.01±2.36	0.98	0.51±2.10	0.36	0.54
Fp1_Fp2	Total	0.18±0.93	0.45	0.38±1.00	0.15	0.54



## Hemispheric lateralization of the EEG during wakefulness and REM sleep in young healthy adults

Christianne Bolduc,<sup>a,b</sup> Anne-Marie Daoust,<sup>a,c</sup> Élyse Limoges,<sup>a,b</sup> Claude M.J. Braun,<sup>c</sup> and Roger Godbout<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup> *Laboratoire du sommeil, Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Rivière-des-Prairies, Canada*

<sup>b</sup> *Département de Psychologie, Université de Montréal, Canada*

<sup>c</sup> *Département de Psychologie, Université du Québec à Montréal, Canada*

<sup>d</sup> *Département de Psychiatrie, Université de Montréal, Canada*

Accepted 7 May 2003

### Abstract

EEG recordings confirm hemispheric lateralization of brain activity during cognitive tasks. The aim of the present study was to investigate spontaneous EEG lateralization under two conditions, waking and REM sleep. Bilateral monopolar EEG was recorded in eight participants using a 12-electrode montage, before the night (5 min eyes closed) and during REM sleep. Spectral analysis (0.75–19.75 Hz) revealed left prefrontal lateralization on total spectrum amplitude power and right occipital lateralization in Delta activity during waking. In contrast, during REM sleep, right frontal lateralization in Theta and Beta activities and right lateralization in occipital Delta activity was observed. These results suggest that spontaneous EEG activities generated during waking and REM sleep are supported in part by a common thalamo-cortical neural network (right occipital Delta dominance) while additional, possibly neuro-cognitive factors modulate waking left prefrontal dominance and REM sleep right frontal dominance.

© 2003 Elsevier Inc. All rights reserved.

### 1. Introduction

Metabolic brain imaging confirms hemispheric lateralization of activity during cognitive tasks. For example sentence construction, word fluency, and verbal identification of shapes preferentially activates the left hemisphere (Laeng, Shah, & Kosslyn, 1999; Vingerhoets & Stroobant, 1999) while visuo-spatial attention induces a right hemisphere activation (Schmidt et al., 1999). Brain imaging studies have also helped localize lateralization effects in specific cortical areas. For example Burbaud et al. (2000) found left dorsal frontal activation during the use of verbal strategies for mental calculus while the left inferior parietal cortex was activated during the use of visual strategies.

Quantified analysis of the EEG can also be used to characterize specific cortical areas that are activated under experimentally controlled conditions (for example, Lindgren et al., 1999). Techniques that are used to investigate EEG lateralization include coherence analysis and interelectrode correlation of activity. These

techniques seek out synchronicity of EEG activity between pairs of bilateral homologous EEG recording sites. Cognitive performance has been found to correlate with EEG recorded during awakened resting conditions. For example, subjects with high spatial ability display lower correlation between left and right frontal derivations (Corsi-Cabrera, Arce, Ramos, & Guevara, 1997).

Another EEG analysis technique proven useful to characterize EEG hemispheric specialization is the study of lateralization coefficients. This is obtained by computing the ratio of EEG power recorded in right over left homologous recording sites. It does not belong to the time domain as coherence analysis and interelectrode correlation of activity do, but rather to the power domain. In other terms, lateralization coefficients represent the capacity of EEG neural substrates to generate equipotent signals in homologous bilateral EEG recording sites. In the waking state, EEG lateralization thus operationalized is found to reflect cognitive task hemisphericity (De Toffol, Autret, Degiovanni, & Roux, 1990).



Most published reports on EEG lateralization during sleep relate to REM sleep activity. Indeed, REM sleep is a state characterized by major endogenous activation of the central nervous system and thus constitutes an appropriate model to characterize spontaneous organization of neural networks such as the thalamo-cortical loop, on which EEG generation is based (McCormick & Bal, 1997; Steriade, McCormick, & Sejnowski, 1993). A review of EEG coherence analysis during sleep shows contradictory findings, some studies suggesting increased interhemispheric transfer of information during REM sleep while other studies found a decrease (see Nielsen, Abel, Lorrain, & Montplaisir, 1990). Using interhemispheric correlation techniques, Guevara, Lorenzo, Arce, Ramos, and Corsi-Cabrera (1995) sought to identify whether the characteristics of interhemispheric transfer of information is the same in waking and sleeping. They have shown that there is indeed an increased correlation of slow (3–6 Hz) activities in REM sleep compared to the waking state, suggesting a facilitation of interhemispheric traffic during REM sleep. Discrepancies between results using coherence analysis and interhemispheric correlation techniques still need to be understood (Guevara & Corsi-Cabrera, 1996).

Few studies have investigated EEG lateralization coefficients during sleep. The right hemisphere seems to be preferentially more activated than the left, as indexed by higher EEG power during REM sleep in healthy participants (Bolduc et al., 2002; Goldstein, Stoltzfus, & Gardocki, 1972). This has led us and others to compare EEG lateralization coefficients during sleeping and waking. Benca et al. (1999) demonstrated a greater right than left Alpha power in frontal and temporal regions in both waking and sleep of patients with clinical histories of excessive daytime sleepiness and snoring. The aim of the present study was to investigate whether there is a lateralization of EEG in the waking resting condition and/or REM sleep using lateralization coefficients, full EEG montage, and carefully selected experimental conditions.

## 2. Methods

### 2.1. Subjects

Eight right-handed subjects (7 men, 1 woman, mean age:  $21.8 \pm 3.5$  years) participated in this study. All were free from medical, psychiatric, and sleep disorders. A regular sleep-wake schedule was recommended for at least two weeks before the experiment. All completed a sleep log for two weeks prior to coming to the laboratory.

### 2.2. Sleep recording

All subjects were recorded for two consecutive nights. The first night was meant to adapt to experimental con-

ditions as well as to formally screen sleep disorders, including sleep apneas, periodic leg movements, and bruxism. Sleep stages were scored in 20-s epochs according to standard methods (Rechtschaffen & Kales, 1968).

### 2.3. EEG recordings and analysis

Bilateral prefrontal (Fp<sub>1</sub>, Fp<sub>2</sub>), frontal (F<sub>7</sub>, F<sub>8</sub>), central (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), temporal (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>6</sub>) and occipital (O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>) monopolar EEGs referred to linked ears were recorded in eight participants. Each reference electrode had a serial 10 k $\Omega$  resistor for impedance equilibrium purposes. Filter settings and amplification factors were as follow: EEG: 1/2 amplitude low frequency filter = 0.3 Hz, 1/2 amplitude high frequency filter = 100 Hz, gain  $\times 1000 = 20$ . Records were digitized at a sampling rate of 128 Hz and stored for off-line visual inspection on a computer screen.

Waking EEGs were performed just before lights out (between 22:00 and 23:00 h). Subjects were recorded for 5 min with the participants having their eyes closed. EEG samples were made of four-seconds segments totaling 60–96 s of artifact-free EEG tracing. REM sleep EEG samples were made of 24 four-seconds segments, taken in equal proportions from the first three REM sleep periods. Particular attention was paid to discard segments of recordings containing EMG artifacts. Waking and REM sleep samples were taken during ocular quiescent periods. EEG samples were Fast-Fourier transformed with a resolution of 0.25 Hz and a cosine window smoothing. Spectral analysis was performed on total frequency and four frequency bands, namely Delta (0.75–3.75 Hz), Theta (4.0–7.75 Hz), Alpha (8.0–12.75 Hz), and Beta (13.0–19.75 Hz). EEG lateralization was determined by computing a coefficient using the formula:  $[(\text{right} - \text{left} / \text{right} + \text{left}) \times 100]$ , applied on spectral amplitude values ( $\mu\text{V}$ ) from homologous right and left electrodes.

REM sleep EEG samples were made of 24 four-seconds segments, taken in equal proportions from the first three REM sleep periods. Particular attention was paid to discard EEG segments containing EOG and EMG artifacts; waking and REM sleep samples were taken during ocular quiescent periods (Larsen, Prinz, & Moe, 1992). EEG samples were submitted to Fast-Fourier Transform using cosine window smoothing, with a frequency resolution of 0.25 Hz. EEG measures were computed in four frequency bands: Delta = 0.75–3.5 Hz; Theta = 4.0–7.75 Hz; Alpha = 8.0–12.75 Hz; and Beta = 13.0–19.5 Hz. Power spectral analysis was performed using a commercially available software (Rhythm v.10, Stellate Systems, Montréal).

### 2.4. Statistical analysis

The null hypothesis (i.e., lateralization coefficient = 0) was tested independently for EEG samples taken from waking and from REM sleep using paired *t* tests.

### 3. Results

All subjects were free from pathological sleep apneas, periodic leg movements, and bruxism.

#### 3.1. EEG spectral analysis

During waking, participants presented significant left prefrontal lateralization of the EEG for the total frequency spectrum ( $p < .04$ ) and right occipital lateralization in the Delta band ( $p < .02$ ). During REM sleep, participants manifested right frontal lateralization in Theta and Beta bands and right occipital lateralization in the Delta band (see Table 1).

Table 1  
EEG lateralization coefficients in waking and REM sleep (mean  $\pm$  SEM) computed using the following formula applied to absolute power amplitude:  $\{[(\text{right} - \text{left})/(\text{right} + \text{left})] \times 100\}$

Electrode sites <sup>a</sup>	Frequency bands <sup>b</sup>	Waking	REM
Fp	Delta	-0.94 $\pm$ 1.22	-0.05 $\pm$ 0.90
	Theta	0.50 $\pm$ 1.66	1.19 $\pm$ 1.21
	Alpha	0.55 $\pm$ 1.06	2.32 $\pm$ 1.98
	Beta	-0.52 $\pm$ 2.11	1.86 $\pm$ 2.16
	Total	-1.66 $\pm$ 0.64*	0.94 $\pm$ 1.43
F	Delta	8.53 $\pm$ 2.74	1.61 $\pm$ 1.05
	Theta	8.96 $\pm$ 2.87	2.71 $\pm$ 0.90*
	Alpha	2.62 $\pm$ 2.55	2.11 $\pm$ 1.20
	Beta	6.97 $\pm$ 3.72	3.88 $\pm$ 1.62*
	Total	5.35 $\pm$ 3.49	2.18 $\pm$ 1.05
C	Delta	4.25 $\pm$ 1.92	1.12 $\pm$ 0.80
	Theta	3.20 $\pm$ 3.01	1.48 $\pm$ 1.18
	Alpha	-0.98 $\pm$ 1.94	-0.34 $\pm$ 0.74
	Beta	-1.24 $\pm$ 2.44	0.34 $\pm$ 1.22
	Total	-0.68 $\pm$ 1.47	0.84 $\pm$ 0.83
T3-T4	Delta	-2.86 $\pm$ 2.09	-2.19 $\pm$ 3.56
	Theta	-0.50 $\pm$ 1.18	-2.16 $\pm$ 3.59
	Alpha	-0.49 $\pm$ 1.05	-2.95 $\pm$ 3.03
	Beta	0.51 $\pm$ 4.89	-3.62 $\pm$ 4.97
	Total	12.28 $\pm$ 11.94	-3.21 $\pm$ 4.07
T5-T6	Delta	1.29 $\pm$ 1.36	-3.52 $\pm$ 2.08
	Theta	-0.01 $\pm$ 1.54	-2.80 $\pm$ 1.81
	Alpha	-0.37 $\pm$ 3.13	-4.95 $\pm$ 1.81
	Beta	0.91 $\pm$ 2.41	-5.65 $\pm$ 1.78
	Total	0.47 $\pm$ 2.04	-4.22 $\pm$ 1.56
O	Delta	3.22 $\pm$ 0.99*	2.74 $\pm$ 0.91*
	Theta	-1.76 $\pm$ 1.86	2.08 $\pm$ 1.03
	Alpha	1.14 $\pm$ 2.90	0.77 $\pm$ 1.66
	Beta	3.26 $\pm$ 3.08	0.99 $\pm$ 1.17
	Total	3.39 $\pm$ 3.35	1.74 $\pm$ 0.88

Positive values indicate a predominance of right hemisphere absolute amplitude power of the EEG.

<sup>a</sup> EEG electrode derivations according to Jasper (1958).

<sup>b</sup> Beta (13.0–19.75 Hz), Alpha (8.0–12.75 Hz), Theta (4.0–7.75 Hz), and Delta (0.75–3.75 Hz).

\* Significantly different from zero.

### 4. Discussion

The fact that right occipital dominance in Delta activity was found in both waking and REM sleep suggests that EEG asymmetry could be supported, at least in part, by a common thalamo-cortical neural network. On the other hand, the shift from left prefrontal dominance during waking to right frontal dominance during REM sleep is intriguing. Among possible explanations is the fact that spontaneous cognitive activities occurring during these two conditions are different, characteristic vivid dreaming being known to occur during REM sleep. This would also imply that additional, state specific neurophysiological mechanisms would be involved in these two states (see Jones, 2000). Indeed it has been claimed that dreaming is associated with the right hemisphere in right handers (Gabel, 1988; Serafetinides, 1993; but see Antrobus, 1990), a proposal that is consonant with the right frontal EEG dominance we found during REM sleep in our right-handed participants.

#### Acknowledgments

This research was made possible by grants from the Canadian Institute of Health Research, the Natural Science and Engineering Research Council of Canada, and the "Fonds de la recherche en santé du Québec."

#### References

- Antrobus, J. (1990). The neurocognition of sleep mentation: Rapid eye movements, visual imagery and dreaming. In R. R. Bootzin, J. F. Kihlstrom, & D. L. Schacter (Eds.), *Sleep and cognition* (pp. 3–24). Washington, DC: American Psychological Association.
- Benca, R. M., Obermeyer, W. H., Larson, C. L., Yun, B., Dolski, I., Kleist, K. D., Webb, S. M., & Davidson, R. J. (1999). EEG alpha power and alpha asymmetry in sleep and wakefulness. *Psychophysiology*, *36*, 430–436.
- Bolduc, C., Daoust, A. M., Limoges, E., Mottron, L., Braun, C. M. J., & Godbout, R. (2002). Lateralization of REM sleep EEG in autistic spectrum disorders. *Sleep*, *25* (Suppl.), A16.
- Burbaud, P., Camus, O., Guehl, D., Bioulac, B., Caille, J., & Allard, M. (2000). Influence of cognitive strategies on the pattern of cortical activation during mental subtraction. A functional imaging study in human subjects. *Neuroscience Letters*, *287*, 76–80.
- Corsi-Cabrera, M., Arce, C., Ramos, J., & Guevara, M. A. (1997). Effect of spatial ability and sex on inter- and intrahemispheric correlation of EEG activity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *102*, 5–11.
- De Toffol, B., Autret, A., Degiovanni, E., & Roux, S. (1990). Spectral analysis of the EEG (alpha rhythm) and activity in the left hemisphere: The effects of lateral gaze. *Neuropsychologia*, *28*, 879–882.
- Gabel, S. (1988). The right hemisphere in imagery, hypnosis, rapid eye movement sleep and dreaming. Empirical studies and tentative conclusions. *Journal of Nervous & Mental Disease*, *176*, 323–331.
- Goldstein, L., Stoltzfus, N. W., & Gardocki, J. F. (1972). Changes in interhemispheric amplitude relationships in the EEG during sleep. *Physiology & Behavior*, *8*(5), 811–815.

- Guevara, M. A., Lorenzo, I., Arce, C., Ramos, J., & Corsi-Cabrera, M. (1995). Inter- and intrahemispheric EEG correlation during sleep and wakefulness. *Sleep, 18*(4), 257–265.
- Guevara, M. A., & Corsi-Cabrera, M. (1996). EEG coherence or EEG correlation? *International Journal of Psychophysiology, 23*, 145–153.
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 10*, 371–373.
- Jones, B. E. (2000). Basic mechanisms of sleep-wake states. In M. Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (pp. 145–162). Philadelphia: Saunders.
- Laeng, B., Shah, J., & Kosslyn, S. (1999). Identifying objects in conventional and contorted poses: Contribution of hemispheric-specific mechanisms. *Cognition, 70*(1), 53–85.
- Larsen, L. H., Prinz, P. N., & Moe, K. E. (1992). Quantitative analysis of the EEG during tonic REM sleep—methodology. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 83*, 24–35.
- Lindgren, K. A., Larson, C. L., Schaefer, S. M., Abercrombie, H. C., Ward, R. T., Oakes, T. R., Holden, J. E., Perlman, S. B., Benca, R. M., & Davidson, R. J. (1999). Thalamic metabolic rate predicts EEG alpha power in healthy control subjects but not in depressed patients. *Biological Psychiatry, 45*(8), 943–952.
- McCormick, D. A., & Bal, T. (1997). Sleep and arousal: Thalamocortical mechanisms. *Annual Review of Neuroscience, 20*, 185–215.
- Nielsen, T., Abel, A., Lorrain, D., & Montplaisir, J. (1990). Inter-spheric EEG coherence during sleep and wakefulness in left- and right-handed subjects. *Brain & Cognition, 14*, 113–125.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Los Angeles: BIS/BRI, University of California at Los Angeles.
- Schmidt, P., Krings, T., Willmes, K., Roessler, F., Reul, J., & Thron, A. (1999). Determination of cognitive hemispheric lateralization by “functional” transcranial Doppler cross-validated by functional MRI. *Stroke, 30*, 939–945.
- Serafetinides, E. A. (1993). Cerebral dominance, sleep and dream phenomena. *International Journal of Neuroscience, 71*, 63–70.
- Steriade, M., McCormick, D. A., & Sejnowski, T. J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science, 262*, 679–685.
- Vingerhoets, G., & Stroobant, N. (1999). Lateralization of cerebral blood flow velocity changes during cognitive tasks. A simultaneous bilateral transcranial Doppler study. *Stroke, 30*, 2152–2158.