



Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par :
Pietro-Luca RATTI

Le vendredi 12 décembre 2014

Titre :

Troubles du sommeil dans la maladie de Parkinson et les autres
synucléinopathies

ED CLESCO : Neurosciences, comportement et cognition

Unité de recherche :

Inserm U825 Neuroimagerie cérébrale et handicaps neurologiques

Directeur(s) de Thèse :

Dr. Marion SIMONETTA-MOREAU
Pr. Raffaele MANNI

Rapporteurs :

Pr. Isabelle ARNULF
Pr. Alain KAELIN-LANG

Autre(s) membre(s) du jury :

Pr. Philippe MARQUE

Troubles du sommeil dans la maladie de Parkinson et les autres synucléinopathies

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	5
RESUME DE LA THESE	6
TITLE & SUMMARY	8
CHAPITRE I : INTRODUCTION	10
1.1 CONTEXTE GENERAL ET JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE	10
<i>ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES</i>	10
<i>ASPECTS NEUROPATHOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES</i>	10
<i>INTERET DE L'ETUDE DES TROUBLES DU SOMMEIL DANS LES SYNUCLEINOPATHIES ET HYPOTHESES DE TRAVAIL</i>	11
1.2 PLAN DU TRAVAIL DE THESE	14
<i>SUJET DE LA THESE</i>	14
<i>OBJECTIFS</i>	15
1.3 APPROCHES METHODOLOGIQUES	17
<i>CHOIX DES PATIENTS A L'ETUDE</i>	17
<i>INDEX DE QUALITE DU SOMMEIL DE PITTSBURGH (PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX)</i>	20
<i>POLYSOMNOGRAPHIE</i>	20
<i>ANALYSE VISUELLE DES MOUVEMENTS ET COMPORTEMENTS DES NPBS</i>	20
<i>ANALYSE SPECTRALE DU TRACE EEG</i>	21
CHAPITRE II : LE SOMMEIL ET LES SYNUCLEINOPATHIES	23
2.1 PHYSIOLOGIE DU SOMMEIL ET DE L'EVEIL	23
<i>LE SOMMEIL NORMAL</i>	23
<i>NEUROBIOLOGIE DU SOMMEIL ET DE L'EVEIL</i>	24
<i>ETATS DE CONSCIENCE EN SOMMEIL ET ACTIVITE ONIRIQUE</i>	28
2.2 LES SYNUCLEINOPATHIES	30
<i>ASPECTS GENERAUX ET NOSOLOGIE ANATOMO-PATHOLOGIQUE</i>	30
<i>ASPECTS ANATOMO-CLINIQUES DES SYNUCLEINOPATHIES</i>	30
<i>SYNDROME PARKINSONNIEN ET SYSTEME DES NOYAUX DE LA BASE</i>	31
<i>MALADIE DE PARKINSON IDIOPATHIQUE</i>	33
<i>DEMENCE EN CORPS DE LEWY ET DEMENCE ASSOCIEE A LA MALADIE DE PARKINSON</i>	35
<i>ATROPHIE MULTISYSTEMATISEE</i>	37
<i>ASPECTS THERAPEUTIQUES</i>	39

2.3	ALTERATIONS DU SOMMEIL	41
	<i>ALTERATIONS DES CIRCUITS REGULATEURS DU SOMMEIL DANS LES SYNUCLEINOPATHIES</i>	41
	<i>MACROSTRUCTURE DU SOMMEIL DANS LES SYNUCLEINOPATHIES</i>	41
	<i>INSOMNIE</i>	43
	<i>ALTERATIONS DU RYTHME CIRCADIEN</i>	45
	<i>TROUBLE DU COMPORTEMENT EN SOMMEIL PARADOXAL</i>	46
	<i>PARASOMNIES DU SOMMEIL NON-PARADOXAL (PARASOMNIES D'EVEIL)</i>	48
	<i>ETATS DISSOCIES</i>	49
	<i>SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS ET MOUVEMENTS PERIODIQUES DES MEMBRES INFERIEURS</i>	50
	<i>TROUBLES RESPIRATOIRES PENDANT LE SOMMEIL</i>	51
	<i>HALLUCINATIONS VISUELLES</i>	53
	<i>SOMNOLENCE DIURNE EXCESSIVE</i>	55
2.4	LES TROUBLES COGNITIFS	58
	<i>TROUBLES COGNITIFS DANS LA MALADIE DE PARKINSON</i>	58
	<i>TROUBLES COGNITIFS DANS LA DEMENCE A CORPS DE LEWY</i>	60
	<i>TROUBLES COGNITIFS DANS L'ATROPHIE MULTISYSTEMATISEE</i>	61
2.5	MOTRICITE DANS LA MALADIE DE PARKINSON ET DANS LE TROUBLE DU COMPORTEMENT EN SOMMEIL PARADOXAL	62
	<i>MOUVEMENTS VOLONTAIRES DANS LA MALADIE DE PARKINSON</i>	62
	<i>AMELIORATION DE LA MOTRICITE LORS DU TCSP</i>	62
	<i>LE TRAITEMENT NEUROCHIRURGICAL DE LA MALADIE DE PARKINSON</i>	63
	<i>NOYAUX SOUS THALAMIQUES ET SOMMEIL DANS LA MALADIE DE PARKINSON</i>	64
	<i>ETUDE DE L'ACTIVITE ELECTRIQUE DES NOYAUX SOUS-THALAMIQUES DANS LA MP</i>	65
CHAPITRE III : RESULTATS		68
3.1	ARTICLE 1 :	68
	LES SYMPTOMES D'INSOMNIE DANS LA MALADIE DE PARKINSON:	68
	ETUDE TRANSVERSALE SUR LA COHORTE FRANÇAISE DOPAMIP	68
	<i>CONTEXTE ET JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE L'ETUDE</i>	69
	<i>HYPOTHESE DE RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS</i>	69
	<i>OBJECTIFS</i>	69
	<i>PATIENTS ET METHODES</i>	69
	<i>RESULTATS</i>	70
	<i>ARTICLE ORIGINAL</i>	71
	<i>COMMENTAIRES SUR L'ARTICLE 1</i>	81
3.2	ARTICLE 2 :	82
	PARASOMNIES DU SOMMEIL NON-PARADOXAL ET PARADOXAL DANS LA MALADIE DE PARKINSON, LA DEMENCE ASSOCIEE A LA MALADIE DE PARKINSON ET LA DEMENCE A CORPS DE LEWY	82
	<i>CONTEXTE ET JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE L'ETUDE</i>	83
	<i>HYPOTHESE DE RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS</i>	83
	<i>OBJECTIFS</i>	84
	<i>PATIENTS ET METHODES</i>	84

<i>RESULTATS</i>	85
<i>ARTICLE ORIGINAL</i>	86
<i>COMMENTAIRES SUR L'ARTICLE 2</i>	93
3.3 ARTICLE 3 :	94
CARACTERISATION ELECTRO-CLINIQUE DES COMPORTEMENTS PARASOMNIAQUES NREM DANS LA MALADIE DE PARKINSON ET L'ATROPHIE MULTISYSTEMATISEE	94
<i>CONTEXTE ET JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE L'ETUDE</i>	95
<i>HYPOTHESE DE RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS</i>	95
<i>OBJECTIFS</i>	96
<i>PATIENTS ET METHODES</i>	96
<i>RESULTATS</i>	97
<i>ARTICLE ORIGINAL</i>	98
<i>COMMENTAIRES SUR L'ARTICLE 3</i>	113
<u>CHAPITRE IV : ACTIVITE MOTRICE PENDANT LE TROUBLE DU COMPORTEMENT EN SOMMEIL PARADOXAL SECONDAIRE A LA MALADIE DE PARKINSON : L'ETUDE REVES PARK NST</u>	114
4.1 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE	115
4.2 HYPOTHESES DE RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS	116
4.3 OBJECTIFS	117
4.4 METHODOLOGIE	118
<i>POPULATION ETUDIEE ET CRITERES DE SELECTION</i>	118
<i>JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES</i>	119
<i>ASPECTS STATISTIQUES</i>	121
4.5 DESCRIPTION DE LA RECHERCHE	123
<i>TRAITEMENT NEUROCHIRURGICAL DE LA MP PENDANT L'ETUDE</i>	123
<i>VIDEO-POLYSOMNOGRAPHIE NOCTURNE ET DIURNE</i>	125
<i>ANALYSE SPECTRALE DES TRACES EEG DES NOYAUX SOUS THALAMIQUES</i>	127
<i>ORGANISATION DE L'INSU</i>	128
4.6 CRITERES DE JUGEMENT	129
<i>CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL</i>	129
<i>CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES</i>	129
4.7 ETAT D'AVANCEMENT DU PROJET	130
<u>CHAPITRE V : CONCLUSIONS</u>	131
5.1 CONTRIBUTION SCIENTIFIQUE DU TRAVAIL DE THESE	131
5.2 PERSPECTIVES	135
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	138

Liste des abréviations

AMBEs	<i>Arousal-related Motor-Behavioral Events</i> (Comportements moteurs simples et complexes liés à des réveils)
AMS	Atrophie MultiSystématisée
DCL	Démence en Corps de Lewy
DMP	Démence associé à la Maladie de Parkinson
EDF	<i>European Data Format</i> (format data européen)
EEG	Electroencéphalogramme
EMG	Electromyogramme
EOG	Electrooculogramme
FTT	<i>Fast Fourier Transform</i> (transformée rapide de Fourier)
GPi/SNr	Complexe Globus Pallidus interne/Substance Noire pars reticulata
LDT/PPN	<i>Laterodorsal Tegmentum / Pontine Paramedian Nucleus</i> (tegmentum latéro-dorsal / noyau pontique paramédian)
LFP(s)	<i>Local Field Potential(s)</i> (potentiel(s) de champ local)
MP	Maladie de Parkinson
NPB(s)	<i>NREM Parasomnia Behavior(s)</i> (comportements parasomniaques à partir d'éveils du sommeil non-paradoxal)
NREM	<i>non-REM [sleep]</i> ([sommeil] non-paradoxal ou sommeil lent)
NSC	Noyau SupraChiasmatique
NST(s)	Noyau(x) Sous Thalamique(s)
PC	noyau Pre-Cœruleus
PLM(s)	<i>Periodic Limb Movements</i> (mouvements périodiques des membres)
PSG	Polysomnographie
REM	<i>Rapid Eye Movement [sleep]</i> (sommeil paradoxal)
SCP	Stimulation Cérébrale Profonde
SEB(s)	<i>Sleep Enactment Behavior(s)</i>
SJSR	Syndrome des Jambes Sans Repos
SWEs	<i>Subdermal Wire Electrodes</i> (électrodes-câbles sous-cutanées)
TCSP	Trouble du Comportement en Sommeil Paradoxal
VLPO	<i>Ventrolateral PreOptic area</i> (aire préoptique ventro-latérale)

Résumé de la thèse

Notre premier objectif était d'explorer des troubles du sommeil peu étudiés chez des patients avec synucléinopathies (maladie de Parkinson (MP), démence en corps de Lewy (DCL), démence associée à la maladie de Parkinson (DMP) et atrophie multisystématisée (AMS)): l'insomnie d'une part et les comportements parasomniaques d'autre part. Parmi ces derniers, nous nous sommes surtout intéressés aux comportements moteurs anormaux survenant lors du sommeil non-paradoxal (sommeil NREM) chez ces patients.

Insomnie : Nos données ont montré que les symptômes d'insomnie sont plus fréquents chez des patients avec une MP par rapport à des malades atteints d'autres pathologies chroniques. Les symptômes d'insomnie sont corrélés avec la durée de la MP, mais pas avec les symptômes et signes moteurs ou non-moteurs de la maladie ([article 1](#)).

Comportements moteurs à partir d'éveils : Les patients avec MP, DCL/DMP et AMS rapportent souvent des comportements à expression motrice, simples et complexes, liés au sommeil, que nous proposons de regrouper sous le terme « comportements parasomniaques » (« *parasomnia behaviors* »). Dans tous ces épisodes, les patients semblent se comporter comme s'ils étaient en train de vivre leurs rêves ou une mise en scène onirique. A la vidéo-polysomnographie, ces épisodes surviennent soit dans une période de sommeil paradoxal stable où les mécanismes physiologiques d'abolition du tonus musculaire sont déficients, soit lors d'états intermédiaires de conscience entre le sommeil et un réveil qui se produit.

Dans ce travail, nous décrivons systématiquement pour la première fois les aspects vidéo-polysomnographiques des comportements parasomniaques NREM (« *NREM Parasomnia Behaviors, NPBs* ») dans une population sélectionnée de patients avec une MP, DCL/DMP et AMS. Par une analyse quantitative du spectre des fréquences EEG, nous avons montré que ces phénomènes sont probablement expliqués par des mécanismes physiopathologiques différents par rapport aux troubles d'éveil (autrement dits parasomnies NREM) de l'enfance. Les NPBs sembleraient être des phénomènes plutôt rares, d'apparition tardive dans les synucléinopathies ([article 3](#)).

Nous avons démontré que les NPBs étaient plus fréquents chez les patients atteints de DCL/DMP que chez ceux atteints de la MP et nous faisons l'hypothèse que leur présence soit un indicateur d'évolutivité vers un stade avancé de la maladie plutôt qu'un marqueur spécifique de démence ([article 2](#)).

D'un point de vue physiopathologique, les comportements observés lors des parasomnies du sommeil paradoxal et non-paradoxal pourraient être vus comme des « fenêtres » permissives pour l'exploration de l'activité mentale pendant le sommeil. Dans les NPBs cette fenêtre serait représentée par une défaillance des circuits de l'éveil

(« arousal »), de l'attention et de la cognition lors des transitions du sommeil à la veille, tandis que dans le trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP), par une défaillance des circuits du contrôle de l'atonie musculaire.

En synthèse, les résultats de nos travaux suggèrent que l'insomnie et les comportements parasomniaques pourraient représenter l'expression clinique d'une altération fonctionnelle des circuits régulateurs du sommeil et de la veille et du déclin cognitif lié à la neurodégénérescence de la MP, la DCL/DMP et l'AMS, leur présence étant un indicateur d'un stade évolutif avancé de la maladie.

Le TCSP comme modèle physiopathologique pour étudier l'akinésie et la bradykinésie : Notre deuxième objectif a été la mise en place d'un protocole visant à enregistrer de façon couplée à une vidéopolysomnographie, les potentiels de champ local des neurones des noyaux sous-thalamiques (NSTs) pendant le sommeil et la veille chez des patients avec un TCSP secondaire à une MP au moyen d'électrodes implantées dans le but d'une stimulation à haute fréquence des NSTs. Cette étude est basée sur l'observation que, dans la MP, les mouvements produits en sommeil paradoxal ne sont akinétiques mais proches de la normale. A ce jour, 3 patients ont pu être recrutés et participer à cette étude (étude Rêves Park NST).

Mots clés

Sommeil

Insomnie

Parasomnies

Trouble du comportement en sommeil paradoxal

Comportements parasomniaques à partir d'éveils

Maladie de Parkinson

Démence en corps de Lewy

Atrophie multisystématisée

Title & Summary

Sleep disorders in Parkinson's disease and other synucleinopathies

Our first aim was to evaluate some sleep disorders which are still poorly investigated in patients with synucleinopathies (Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB), Parkinson's disease dementia (PDD) and multiple system atrophy (MSA)): insomnia, motor and behavioral phenomena emerging upon arousals from REM, and, particularly, non-REM sleep.

Insomnia : Our data show that insomnia symptoms are more common in patients with PD compared to patients with other chronic medical conditions. Insomnia symptoms proved to be related to the duration of PD, but not to motor or non-motor symptoms or signs of PD ([Article 1](#)).

Motor and behavioral phenomena emerging upon arousals : Patients with MP,

DLB/PDD and AMS often seek medical attention for sleep-related movements and behaviors, which we proposed to label with the umbrella definition of "Parasomnia Behaviors". During these events, the patients seem to behave as if they were being enacting a dream or a fantastic setting. At video-polysomnography, these episodes prove to occur either during stable REM sleep in which physiological motor control mechanisms fail (so called REM without atonia) or during states of consciousness intermediate between sleep and wakefulness upon nocturnal arousals.

In this work, we systematically studied and described for the first time the video-polysomnographic features of NREM Parasomnia Behaviors (NPBs) in a selected population of patients with MP, DLB/PDD and MSA. At quantitative analysis of the EEG frequency spectrum, we found patterns that are in favour of the hypothesis that the NPBs are likely to be underpinned by pathophysiologic mechanisms different from those underlying disorders of arousals in childhood (DOA, otherwise called NREM parasomnias). NPBs probably represent a rare, late-onset phenomenon observed in synucleinopathies ([Article 3](#)).

We demonstrated that parasomnia behaviors were more common in patients with DLB/PDD than in those with PD and hypothesized that they may represent a sign of advanced disease rather than a specific hallmark of dementia ([Article 2](#)).

From a pathophysiologic perspective, REM and NREM sleep parasomnias may be viewed as permissive "windows" for the exploration of sleep mental activity. In NPBs, this window would traduce a failure of the mechanisms of vigilance ("arousal"), attentional and cognitive processing during transitions from sleep to wakefulness, while in the REM sleep behavior disorder (RBD) by a failure of motor control.

Overall, the findings of these studies indicate that insomnia and parasomnia behaviors could be the clinical endpoint of a functional alteration of regulators of sleep-wake activity and cognition due to the neurodegeneration associated with PD, DLB/DMP and AMS, and could reflect a more advanced stage of disease.

RBD as a pathophysiological model to study the akinesia and bradykinesia : Our second aim was to set up a protocol to simultaneously record local field potentials from subthalamic nuclei neurons and video-polysomnography recordings during sleep and wakefulness in PD patients with RBD undergoing surgery for implantation of intracerebral electrodes for deep brain stimulation. This study is based on the previous observation that, during RBD, patients show, while asleep, movements and behaviors which are closer to normal movements in healthy subjects than to the movements of as PD. Three patients have been recruited and participated in this study so far (Rêves Park NST study).

Keywords

Sleep

Insomnia

Parasomnias

REM sleep behavior disorder

Parasomnia behaviors

Parkinson's disease

Dementia with Lewy bodies

Multiple system atrophy

Chapitre I : Introduction

Mon travail de thèse a été réalisé dans les laboratoires du sommeil de l'Institut Neurologique National « Casimiro Mondino » de Pavie (Italie, Pr. Raffaele Manni) et ensuite au sein de l'Unité spécialisée des Mouvements Anormaux du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse (Pr. Olivier Rascol et Dr. Marion Simonetta-Moreau), en collaboration avec le Laboratoire du Sommeil (Dr. Michel Tiberge), le Centre d'Investigation Clinique CIC 9302 de Toulouse (Dr. Claire Thalamas et Dr. Angelica Vaccaro) et le l'Institut des Neurosciences de Grenoble (Dr. Olivier David et Dr. Julien Bastin).

1.1 Contexte général et justification scientifique

Aspects épidémiologiques

Soixante-cinq à 95% des patients avec maladie de Parkinson (MP) souffrent de troubles du sommeil ou de la vigilance ¹. Les patients avec une démence associée à la maladie de Parkinson (DMP), une démence à corps de Lewy (DCL) ou une atrophie multisystématisée (AMS) présentent également de multiples troubles du sommeil ^{2, 3}. Chez ces derniers patients, les troubles du sommeil ont été jusqu'à présent peu étudiés ⁴⁻⁶ du fait de la difficulté d'explorer par des moyens adéquats (tels que la polysomnographie) le sommeil chez des patients avec une démence ou gravement handicapés.

Les troubles du sommeil chez les sujets avec une MP, une DCL ou une AMS ont un impact majeur sur leur qualité de vie et celle de leurs proches et peuvent avoir des conséquences importantes sur leur état de santé ⁷⁻¹¹. Chez les patients affectés par une MP, une DCL ou une AMS, plusieurs troubles du sommeil et de la vigilance sont souvent observés, même en comorbidité chez le même sujet ¹².

Aspects neuropathologiques et physiopathologiques

Du point de vue histopathologique, la MP, la DCL et l'AMS font partie des « alpha-synucléinopathies », une famille de maladies neurodégénératives caractérisées par des lésions dites « corps de Lewy » contenant des agrégats insolubles d'une protéine cytoplasmique, l'alpha-synucléine. Dans ces maladies, la neurodégénérescence intéresse différents systèmes et circuits neuronaux sous-corticaux et corticaux, ce qui s'exprime par

l'existence de symptômes et signes non-moteurs, parmi lesquels les troubles du sommeil, les troubles cognitifs et comportementaux à côté des signes moteurs classiques du syndrome parkinsonien.

Au cours de ces maladies, il y a une atteinte précoce et significative du tronc cérébral et du télencéphale basal^{13, 14}, qui représentent des structures fondamentales pour le contrôle du rythme veille-sommeil et du contrôle moteur volontaire et involontaire^{2, 15}. Cela explique la prévalence élevée des troubles de ces fonctions au cours de ces maladies, et l'intérêt récent des cliniciens et des chercheurs dans ce domaine.

Intérêt de l'étude des troubles du sommeil dans les synucléinopathies et hypothèses de travail

L'identification des troubles du sommeil chez ces patients est essentielle non seulement pour le bon suivi clinique des patients, mais aussi parce que leur connaissance est jusqu'ici très incomplète car négligés et peu étudiés, leurs mécanismes physiopathologiques encore largement méconnus et leur prise en charge basée sur des approches empiriques^{3, 12}. L'expressivité clinique des troubles du sommeil est étroitement liée avec les autres signes et symptômes moteurs, cognitifs et comportementaux des synucléinopathies, avec lesquels ils exercent des influences réciproques.

L'insomnie dans la maladie de Parkinson

Dans la première partie de ce travail, (article 1) j'ai commencé par décrire les aspects spécifiques de l'insomnie dans la MP, selon des critères standardisés au niveau international. Pour cela, j'ai analysé les données épidémiologiques de la cohorte prospective « CoPark-DoPaMiP », incluant 636 patients de avec MP provenant de différentes régions françaises (Midi-Pyrénées, Aquitaine, Pays de Loire, Nord-Pas de Calais).

Comportements parasomniaques à partir d'éveils

Le sommeil et les transitions veille-sommeil et sommeil-veille représentent des états de conscience particuliers pendant lesquels des mouvements ou des comportements peuvent se manifester. Des dysfonctionnements cognitifs contribuent également à l'expression de certains comportements ou expériences liés au sommeil^{16, 17}. Enfin, les symptômes et les signes moteurs et non-moteurs (cognitifs, comportementaux et dysautonomiques) observés dans ces pathologies neurodégénératives et les traitements médicamenteux influencent aussi directement ou indirectement le sommeil et la vigilance diurne chez ces patients¹⁸.

Dans ce cadre, nous avons tout d'abord cherché à savoir si les comportements à expression motrice simples ou complexes survenant lors des réveils ou microéveils du sommeil paradoxal ou non-paradoxal chez les patients avec synucleinopathies étaient corrélés avec une détérioration cognitive ou à un stade plus avancé de la maladie. Pour cette étude ([article 2](#)), j'ai utilisé des données cliniques et vidéo-polysomnographiques recueillies dans l'Unité du Sommeil de l'Institut Neurologique National « Casimiro Mondino » de Pavie d'une cohorte prospective de patients souffrant d'une MP non associée à une démence et de patients avec une DMP ou une DCL.

A partir des données vidéo-polysomnographiques nocturnes acquises au CHU de Toulouse sur 30 patients avec MP, DCL/DMP et AMS se plaignant de « rêves en acte », j'ai ensuite cherché à mettre en évidence et caractériser au plan sémiologique et électrophysiologique des comportements parasomniaques à partir d'éveils du sommeil non-paradoxal (« NREM Parasomnia Behaviors », abrégés comme « NPBs »). L'existence de ces rares phénomènes est une découverte très récente chez ces patients. L'analyse électrophysiologique des données polysomnographiques acquises à Toulouse a été réalisée en collaboration avec l'Institut des Neurosciences de Grenoble (Dr. Olivier David) ([article 3](#)).

Le trouble du comportement en sommeil paradoxal comme modèle physiopathologique pour étudier l'akinésie et la bradykinésie de la MP

La physiopathologie des troubles moteurs observés dans la MP a été jusqu'ici étudiée de façon exhaustive chez des patients en état de veille, mais beaucoup moins pendant leur sommeil. Chez les sujets normaux, le contrôle de la motricité volontaire est modulé de façon différente pendant le sommeil par rapport à la veille ^{2, 19}. Chez les patients avec MP, il a été précédemment montré que les caractéristiques cliniques des mouvements produits pendant le de sommeil paradoxal (TCSP) étaient très différents des mouvements pathologiques bradykinétiques produits en état de veille ^{19, 20} et se rapprochaient de la normalité. Différentes hypothèses pour expliquer ce phénomène ont été proposées

L'interprétation fournie par Cochen De Cock et al. ²⁰ est que, lors du TCSP, les commandes motrices corticales franchissent directement la voie pyramidale en court-circuitant les ganglions de la base. Une hypothèse alternative ^{21, 22} proposée serait que, lors du sommeil paradoxal, l'activité des ganglions de la base soit modulée de façon différente par rapport à la veille, ce qui permettrait aux commandes motrices corticales de ne pas être inhibées par le circuit des ganglions de base.

Cependant, aucune de ces deux hypothèses n'a été démontrée à présent.

Etant donné que les symptômes moteurs de la MP relèvent d'un dysfonctionnement au niveau des circuits des ganglions de la base, nous faisons l'hypothèse que l'amélioration de l'état moteur observée chez les patients avec MP lors

du TCSP pourrait être corrélée avec un changement du pattern de décharge des neurones du circuit des ganglions de la base pendant le sommeil paradoxal.

Dans le TCSP, deux types d'activation musculaire sont détectables par la polysomnographie : une activité «tonique », caractérisée par une augmentation du tonus musculaire de fond au niveau des voies d'électromyogramme, non nécessairement associée à des mouvements observables, et une activité musculaire « phasique », corrélée avec les enregistrements vidéo de comportements moteurs de complexité variable.

L'implantation d'électrodes pour le traitement neurochirurgical par stimulation cérébrale profonde (SCP) chez des patients avec MPI offre une voie d'accès préférentielle et unique pour évaluer directement l'activité électrique des noyaux de la base, en particulier celle des noyaux sous thalamiques (NSTs)²³.

Dans cette hypothèse, l'activité électrique des noyaux sous thalamiques (NSTs) pendant les comportements moteurs phasiques du TCSP devrait avoir un pattern de décharge différent par rapport au pattern de décharge observé lors des mouvements volontaires chez des patients parkinsoniens en état de « *off* », malgré le fait que ces deux conditions (état de « *off* » et sommeil nocturne) soient caractérisées par le même état de déplétion dopaminergique. Si cette hypothèse se confirme, le pattern de décharge des neurones des NSTs pendant les comportements moteurs de type phasique du TCSP devrait être dans la même gamme de fréquence que celle observée lors de mouvements volontaires effectués en état de « *on* » chez ces mêmes patients.

J'ai, donc, au cours de la deuxième partie de mon travail de recherche, mis au point, avec l'aide du Dr. Marion Simonetta-Moreau la technique d'enregistrement des potentiels de champ local (LFP) à partir des électrodes de stimulation des NSTs implantées lors d'une chirurgie stéréotaxique pour le traitement des symptômes moteurs de la MP chez des patients parkinsoniens présentant des TCSP et l'avons couplée à un enregistrement vidéo-polysomnographique qui est réalisé pendant le sommeil et la veille. L'analyse électrophysiologique des signaux LFPs par la méthode des ondelettes de Morlet (analyse temps–fréquence) sera réalisée en collaboration avec l'équipe du Dr. Olivier David et du Dr. Julien Bastin à Grenoble.

Les résultats de cette étude devraient nous permettre de mieux comprendre la physiopathologie des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson grâce à une approche originale comparative des mouvements observés pendant le sommeil paradoxal et en état de veille.

1.2 Plan du travail de thèse

Sujet de la thèse

Mon travail de thèse porte sur des troubles du sommeil et des phénomènes liés au sommeil jusqu'ici peu étudiés chez les patients avec synucleinopathies, à partir d'observations cliniques :

1. l'insomnie dans la MP

Insomnia symptoms in Parkinson's disease: insights from a cross-sectional evaluation of the French DoPaMiP cohort

Pietro-Luca Ratti, Laurence Nègre-Pagès, Santiago Pérez-Lloret, Raffaele Manni, Philippe Damier, François Tison, Alain Destée, and Olivier Rascol.

Article soumis à Parkinsonism & Related Disorders en date 8 décembre 2014 ;

2. l'étude des relations entre les comportements moteurs simples ou complexes à partir d'éveils (« Arousal-related Motor-Behavioral Events » ou « AMBEs ») du sommeil paradoxal ou non-paradoxal et les troubles cognitifs dans la MP et la DCL/DMP.

REM and NREM sleep enactment behaviors in patients with Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies

Pietro-Luca Ratti, Michele Terzaghi, Brigida Minafra, Alessandra Repetto, Chiara Pasotti, Roberta Zangaglia, Claudio Pacchetti, Raffaele Manni.

Article publié dans Sleep Medicine 13 (2012) 926-32 ;

3. les comportements parasomniaques NREM dans la MP, la DCL et l'AMS (« NREM Parasomnia Behaviors » ou « NPBs »).

Distinctive features of NREM parasomnia behaviors in Parkinson's disease and multiple system atrophy

Pietro-Luca Ratti, Maria Sierra-Peña, Raffaele Manni, Marion Simonetta-Moreau, Julien Bastin, Harrison Mace, Olivier Rascol, Olivier David.

Article soumis à Plos One le 2 Octobre 2014, accepté avec demande de révision le 3 novembre 2014.

4. les aspects particuliers du contrôle des mouvements pendant le sommeil paradoxal chez des patients avec un TCSP secondaire à une MP : **Etude Rêves Park NST**

Objectifs

L'objectif de mon travail de thèse était de contribuer à la description de l'insomnie dans la MP et à la caractérisation clinique et physiopathologique des comportements parasomniaques du sommeil non-paradoxal et paradoxal observées dans la MP, la DCL/DMP et l'AMS.

Les objectifs de différents travaux de thèse sont résumés ci-dessous :

Article 1 :

1. Décrire la prévalence des symptômes d'insomnie chez des patients avec une MP par rapport à un groupe de patients témoins dans une cohorte représentative de la population générale.
2. Décrire la prévalence des symptômes nocturnes et diurnes d'insomnie dans la MP par rapport à un groupe de patients témoins dans cette même cohorte.
3. Établir des corrélations entre les symptômes d'insomnie et des caractéristiques cliniques et démographiques des patients avec MP.

Article 2 :

1. Décrire la fréquence des comportements parasomniaques (AMBEs et TCSP) chez des patients avec une DCL/DMP par rapport à des patients avec une MP sans altérations cognitives.
2. Décrire la fréquence des comportements parasomniaques à partir d'éveils (AMBEs) chez des patients avec une DCL/DMP par rapport à des patients avec une MP sans altérations cognitives.
3. Identifier les facteurs démographiques, cliniques et vidéo-polysomnographiques associés aux comportements parasomniaques dans les patients avec MP et DCL/DMP.

Article 3 :

1. Décrire les caractéristiques vidéo-polysomnographiques des comportements parasomniaques à partir d'éveils du sommeil non-paradoxal (*NREM Parasomnia Behaviors, NPBs*) dans un groupe de patients avec MP, DCL ou AMS demandant une prise en charge médicale pour des « rêves en acte ».
2. Caractériser le spectre des fréquences à l'EEG de scalp (analyse temps-fréquence) pendant les 2 minutes précédant les réveils du sommeil non-paradoxal accompagnés de NPBs par rapport aux réveils du sommeil non-paradoxal non accompagnés de NPBs.

Projet Rêves Park NST :

1. Comparer l'activité électrique enregistrée au niveau des noyaux sous thalamiques par la technique des potentiels de champ local pendant les comportements moteurs du TCSP à l'activité électrique enregistrée à ce même niveau lors des mouvements volontaires en état de « *off* » chez des patients avec un TCSP secondaire à une MP.
2. Comparer l'activité électrique enregistrée au niveau des noyaux sous thalamiques par la technique des potentiels de champ local pendant les comportements moteurs du TCSP à l'activité électrique enregistrée à ce même niveau lors des mouvements volontaires en état de « *on* » chez des patients avec un TCSP secondaire à une MP.
3. Décrire l'activité électrique au niveau des noyaux sous thalamiques par la technique des potentiels de champ local pendant des périodes de sommeil paradoxal sans atonie par rapport au sommeil paradoxal normal (avec atonie).
4. Décrire l'activité électrique au niveau des noyaux sous thalamiques pendant les différents stades du sommeil (stades N1, N2, N3 du sommeil non-paradoxal et R ou sommeil paradoxal) et de la veille nocturne (confirmation des résultats d'une étude précédant).

1.3 Approches méthodologiques

Nous décrivons dans ce paragraphe les choix des populations à l'étude dans les travaux reportés dans les articles 1, 2 et 3.

Les techniques employées pour l'évaluation ou l'exploration du sommeil dans ces études sont décrites par la suite.

Choix des patients à l'étude

Article 1

Dans cet article, nous avons appliqué une approche épidémiologique pour décrire la prévalence de l'insomnie dans la MP utilisant une méthodologie cas-témoin sur une large cohorte de patients. Nous avons focalisé notre intérêt sur une population de patients avec maladie MP de plus de 18 ans, non institutionnalisés, consultant un neurologue libéral ou hospitalier quel que soit le motif de consultation, aptes à remplir un questionnaire et sélectionnés de manière consécutive au moment de la consultation. Ces patients ont été interrogés et examinés par des neurologues exerçant dans la région Midi-Pyrénées, Aquitaine, Pays de Loire, Nord-Pas de Calais. Les patients souffrant de syndromes parkinsoniens « atypiques » (y compris l'AMS), ayant subi une intervention neurochirurgicale dans le cadre de leur MP, ayant une démence associée (MMSE<24) ou présentant une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital n'étaient pas inclus dans l'étude afin d'éviter des biais dans l'évaluation des symptômes d'insomnie et d'autres symptômes ou facteurs associés à la MP.

Afin de mettre en évidence les aspects de l'insomnie spécifiquement liés à la MP et pas simplement dus à une perturbation de l'état psychologique et général conséquences du statut de malade, nous avons choisi comme groupe témoin une population de patients sujets d'âge et de sexe comparables atteints d'autres comorbidités générales.

Article 2

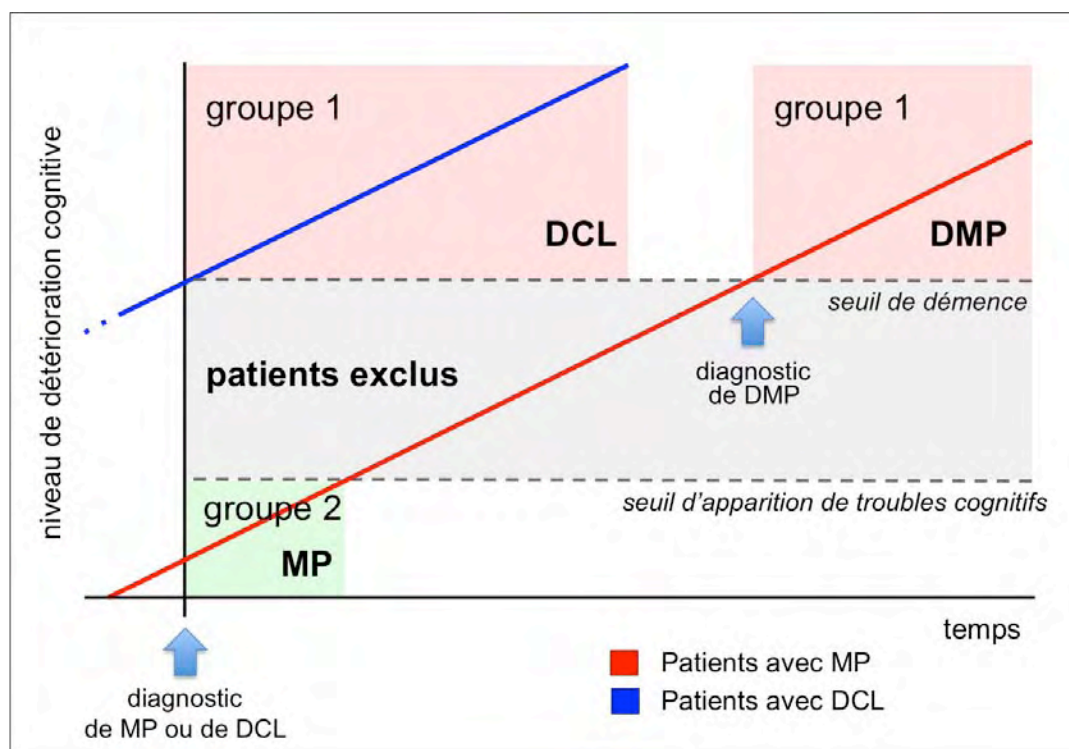
Dans cet article, nous avons choisi d'évaluer si la présence d'une détérioration cognitive pouvait influencer la présence de comportements parasomniaques liés au sommeil paradoxal ou non-paradoxal. Nous avons analysé les données vidéo-polysomnographiques d'une cohorte prospective de patients évalués auprès de l'Unité du Sommeil de l'Institut Neurologique National « Casimiro Mondino » de Pavie.

Afin de pouvoir comparer deux groupes homogènes de patients, ne différant que par la présence ou absence de troubles cognitifs, nous avons choisi de restreindre notre analyse à des patients affectés d'une forme de maladie dans le spectre de la MP-DCL²⁴, en excluant les parkinsonismes atypiques, y compris l'AMS. En particulier, le pattern de présentation et de progression de l'AMS diffère par rapport à celui de la MP et de la DCL, le tableau clinique de cette maladie étant dominé dès le début par une atteinte de plusieurs systèmes (des noyaux de la base, cérébelleux, pyramidal, autonome), avec une détérioration précoce de l'état neurologique et général des patients²⁵. Ces facteurs peuvent théoriquement influencer l'expressivité clinique de certains symptômes cognitifs.

Les extrêmes du spectre MP-DCL sont représentés, d'un côté, par des formes avec atteinte motrice « pure » sans altération cognitive (MP) et, de l'autre, par des formes avec atteinte cognitive associées à un syndrome parkinsonien plus discret (DCL). Même si, selon les critères diagnostiques actuels, le critère temporel d'un an permettrait de distinguer deux formes de démence, définissant une « démence associée à une MP » (DMP) si les troubles cognitifs débutent au moins un an après les symptômes moteurs, tandis que la « DCL » serait caractérisée par une apparition plus précoce des troubles cognitifs par rapport aux troubles moteurs²⁶, nous avons décidé de regrouper ensemble les patients atteints d'une DCL et d'une DMP. En effet, les différences entre le profil neuropsychologique (démence sous-cortico-frontale)²⁷ et clinique^{24, 28} des formes de DMP et de DCL sont moindres et la plupart des auteurs considère ces deux maladies la même entité nosologique²⁸⁻³¹. Afin de pouvoir effectuer une comparaison entre deux groupes distincts, nous avons aussi décidé d'exclure, par l'interrogatoire et par une évaluation neuropsychologique, les patients avec un trouble cognitif mineur (c'est à dire avec des altérations cognitives n'ayant pas d'impact sur la vie quotidienne des patients). Ces patients se situent, en effet, au milieu du spectre de la MP-DCL. La figure 1 schématise le choix de notre population de patients MP-DCL par rapport à la présence d'une détérioration cognitive.

Nous avons également exclu les patients avec d'autres comorbidités neurologiques ou psychiatriques, du fait du biais possible dans l'évaluation des troubles cognitifs, aussi bien que les patients bénéficiant d'une stimulation cérébrale profonde pour leur MP, en raison des difficultés potentielles dans l'interprétation des tracés vidéo-polysomnographiques du fait des artefacts liés à la stimulation cérébrale profonde.

Figure 1



Critères de sélection de la population de l'étude décrite dans l'article 2 par rapport à la présence d'une détérioration cognitive dans les patients avec DCL, MP, DMP.

Le graphique représente l'évolution des troubles cognitifs pendant le suivi de maladie.

Article 3

Ce travail porte sur un phénomène lié au sommeil non-paradoxal peu connu qui a été observé, à présent, seulement dans la MP et dans la DCL/DMP : les comportements parasomniaques à partir d'éveil du sommeil non-paradoxal (NPBs). Dans cette étude, nous nous sommes proposés de les décrire et de le caractériser au plan neurophysiologique. Les connaissances sur ce phénomène dans la littérature étant limitées³²⁻³⁶, et ayant observé, dans notre pratique clinique, ces comportements parasomniaques même chez des patients avec une AMS (données non publiées), nous avons décidé d'inclure dans cette étude pilote tout patient avec une synucléinopathie demandant une prise en charge médicale pour des « rêves en acte » demandant une prise en charge spécialisée au sein de l'unité Sommeil-Parkinson du CHU de Toulouse pour des « rêves en acte » (équivalent clinique, à l'interrogatoire, des comportements parasomniaques détectés à la vidéo-PSG), mettant en place une petite cohorte de 30 patients avec MP, DMP ou DCL. Tous ces patients ont ensuite bénéficié d'un enregistrement vidéo-polysomnographique nocturne pour la caractérisation de ce phénomène. Dans cette étude aussi, nous avons exclu les patients bénéficiant d'une stimulation cérébrale profonde pour leur MP, pour les difficultés dans l'interprétation des tracés vidéo-polysomnographiques dus aux artefacts liés à la stimulation cérébrale profonde.

Index de qualité du sommeil de Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Quality Index)

Il s'agit d'un auto-questionnaire qui évalue la qualité subjective du sommeil au cours du mois précédant l'interview^{37 176}. Dix-neuf questions permettent d'évaluer 7 composantes d'insomnie : la qualité subjective du sommeil, la latence d'endormissement, la durée de sommeil, l'efficacité habituelle du sommeil, les altérations du sommeil, l'utilisation de médicaments pour dormir, les symptômes de dysfonction diurne.

Un score global résulte de la somme des 7 composants. Un score supérieur à 5 définit la présence d'insomnie^{38 435}. Ce questionnaire peut aussi être utilisé pour évaluer chaque symptôme d'insomnie, défini par chaque composant^{39, 40}.

Polysomnographie

Il s'agit d'une technique associant l'enregistrement couplé de l'activité électroencéphalographique du cerveau, avec celui de l'activité électrique produite par les mouvements conjugués des yeux (électrooculogramme) et celui de l'activité des muscles du menton (électromyogramme, EMG). Des canaux additionnels sont utiles pour une caractérisation physiopathologique et pour le diagnostic des troubles du sommeil : EMG des muscles des membres supérieurs et inférieurs, paramètres respiratoires (flux aérien oro-nasal, excursion et effort respiratoire thoraco-abdominal, saturation de l'oxyhémoglobine, capnographie), électrocardiogramme et position corporelle (sujet couché sur le dos, ventre, côté gauche ou droit)⁴¹. Un enregistrement audio-visuel synchronisé complète enfin cet examen, réalisant une vidéo-polysomnographie (vidéo-PSG).

Il existe des règles standardisées définissant les critères d'acquisition et d'analyse des enregistrements du sommeil⁴², qui sont mis à jour chaque 6 mois (dernière mise à jour : juin 2014⁴¹). Après son acquisition, un enregistrement polysomnographique est analysé visuellement pour des périodes de 30 secondes (définis en « époques »). L'analyse simultanée des canaux polygraphiques permet de différencier chaque stade de sommeil et ainsi de classer chaque époque en stade de veille (*wake*, W), ou de sommeil N1, N2, N3 ou de sommeil paradoxal (R).

L'ensemble des époques de veille et de sommeil pendant une nuit représenté en fonction du temps réalise l'« hypnogramme ».

Analyse visuelle des mouvements et comportements des NPBs

La méthode utilisée dans l'article 3 pour décrire les caractéristiques sémiologiques des NPBs à la vidéo-polysomnographie est décrite ci-dessous.

Tous les clips vidéo ont été exportés à partir des enregistrements de la PSG, de façon anonyme et sans aucune référence temporelle. Ils ont été randomisés et présentés

de façon indépendante à un neurologue expert dans les troubles du mouvement (Maria Sierra-Peña), qui était en insu sur toute information supplémentaire sur les patients et sur les enregistrements vidéo-polysomnographiques, et à un neurologue expert en médecine du sommeil (Pietro-Luca Ratti).

Chaque événement NPB a ensuite été classé de manière indépendante par chaque scorer sur la base de ses caractéristiques vidéo comme suit :

- 1) NPBs « élémentaires » : comportements isolés (par exemple, sourire, rire, parler) ou mouvements composites apparemment non finalisés (par exemple combinaison de différents mouvements comme des secousses, élévation lente d'un bras ou d'une jambe, rotation de la tête) ;
- 2) NPBs « confusionnels »: rotation de la tête comme pour se regarder autour, associée à des mouvements lents, qui peuvent être accompagnés ou pas par l'élévation du tronc ou par des ou vocalisations, comme pour appeler quelqu'un.

Les clips vidéo correspondant aux NPBs ont été soigneusement décrits par les deux scorers (MSP et PLR) indépendamment. Chaque vidéo pouvait être revue par chaque scorer autant de fois qu'il/elle le souhaitait jusqu'à description complète. Une révision collégiale des descriptions a ensuite été réalisée. Dans les cas de descriptions contradictoires, un accord a été atteint après une nouvelle révision des vidéos. Un troisième scorer de langue maternelle anglaise, chercheur en bio-ingénierie (Harrison Mace) a révisé indépendamment chaque clip vidéo et vérifié la description. Un accord entre les trois scorers a été obtenu pour les cas encore douteux après cette analyse vidéo supplémentaire.

Analyse spectrale du tracé EEG

Il s'agit d'une technique mathématique d'analyse quantitative du signal EEG qui consiste à décomposer le signal dans les fréquences le composant ⁴³.

Dans l'article 3, pour la caractérisation électroencéphalographique du tracé EEG précédant les NREM SBEs, nous avons utilisé la procédure décrite ci-dessous.

La même procédure a été appliquée en parallèle pour quantifier les composantes spectrales EEG au niveau des dérivations F3, C3, O1, F4, C4, O2, Fz, Cz, Pz (avec référence bi-auriculaire) pour les réveils du sommeil non-paradoxal accompagnés (réveils NPB) ou pas (réveils non-NPB) de comportements moteurs simples ou complexes.

Pour chaque patient, nous avons extrait un segment EEG de 3 minutes autour de chaque réveil NPB (débutant 120 secondes avant et terminant 60 secondes après le début de chaque réveil). L'analyse statistique a été réalisée ensuite à l'aide du logiciel Statistical Parametric Mapping (SPM8, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm).

Pour chaque extrait et chaque dérivation, les signaux EEG de scalp ont été décomposés dans le plan temps-fréquence à l'aide d'une transformée en ondelettes de Morlet. Ce type d'analyse permet de quantifier à chaque instant et pour chaque fréquence la puissance observée au sein de chaque dérivation de l'EEG de scalp. L'amplitude du signal EEG $A(t, f)$ à l'instant t et à la fréquence f a été définie comme l'amplitude de la transformée en ondelettes de Morlet (*Morlet Wavelet Transform*) dans l'intervalle des fréquences [1 30] Hz (résolution de fréquence = 0,25 Hz) et l'intervalle de temps [-60 10] s (résolution de temps = 50 ms).

Ensuite, l'amplitude EEG de chaque dérivation ($A(t, f)$, obtenue par l'étape précédente) a été normalisée selon une transformée en ondelettes de Morlet « baseline ». Cette baseline a été construite, pour chaque patient, par la concaténation de toutes les transformées des baselines de chaque réveil NPB (chacune correspondant à une fenêtre EEG de 30 s sans artefacts, sélectionnée entre 20 et 120 s avant le réveil NPB lui-même).

La même procédure a ensuite été appliquée pour les réveils non-NPBs.

Pour chaque dérivation EEG de scalp, nous avons ainsi obtenu une mesure normalisée de l'amplitude du signal EEG $A(t, f)$ à l'instant t et la fréquence f pour les réveils NPB et les réveils non-NPB. Enfin, nous avons effectué un test t de Student sur deux échantillons, basé sur un effet fixe, afin de détecter les différences dans les amplitudes EEG normalisées des réveils NPB par rapport à celles des réveils non-NPB.

Chapitre II : Le sommeil et les synucléinopathies

2.1 Physiologie du sommeil et de l'éveil

Le sommeil normal

Le sommeil est un état comportemental de repos, qui s'alterne de façon transitoire et périodique à la veille. Pendant le sommeil, le traitement des informations extérieures et les interactions du sujet avec son environnement sont réduits à minima.

L'activité hypnique est un processus actif composé par deux sous-états ou « phases »: le sommeil non-paradoxal (« *NREM sleep* » ou sommeil lent), et le sommeil paradoxal, en anglais « *Rapid Eye Movement (REM) sleep* »⁴⁴.

Le sommeil non-paradoxal (NREM)

Le sommeil non-paradoxal pourrait être défini comme celui d'un cerveau relativement inactif dans un corps pouvant encore bouger.

L'électroencéphalogramme de scalp en sommeil non-paradoxal est synchrone, avec une prédominance d'activités theta (4-8 Hz) et delta (0.5-4 Hz), avec la présence de graphoéléments spécifiques : les fuseaux du sommeil, les complexes K et les ondes delta de grande amplitude. A l'intérieur du sommeil non-paradoxal, il est possible de reconnaître trois stades : N1, N2 et N3. La progression du stade N1 au stade N3, en passant par le stade N2, s'accompagne d'un « approfondissement » du sommeil, avec un seuil de réveil progressivement plus élevé. Le sommeil non-paradoxal est caractérisé par une activité mentale minimale ou fragmentaire⁴⁴.

Le sommeil paradoxal

A l'opposé du sommeil non-paradoxal, le sommeil paradoxal pourrait se définir comme celui d'un cerveau actif dans un corps paralysé.

Il est défini par une activation électroencéphalographique, avec une prédominance d'activité beta, une atonie musculaire et des secousses oculaires rapides^{45, 46}. A l'électroencéphalogramme, des ondes theta à morphologie caractéristique (« en dents de scie ») peuvent se présenter, surtout sur les régions frontales. De brèves contractions musculaires phasiques (*twitches*) peuvent apparaître sur le fond de l'atonie musculaire qui caractérise ce stade⁴⁴.

Architecture du sommeil

Dans des conditions physiologiques, une période de sommeil (typiquement nocturne) est composée de 4-5 cycles successifs, d'une durée d'environ 90 à 120 minutes

chacun. Dans chaque cycle, le sommeil non-paradoxal précède et suit le sommeil paradoxal.

Dans une période de sommeil, la durée du stade N1 ne dépasse pas 10% du temps total de sommeil, le stade N2 en occupe environ 50%, le stade N3, 15 à 20% et le sommeil paradoxal (en abrégé « R ») environ 20-25%. Au cours d'une période de sommeil normale, la durée des épisodes de sommeil paradoxal augmente progressivement dans chaque cycle, en se concentrant surtout dans la seconde partie de la nuit ⁴⁴.

Neurobiologie du sommeil et de l'éveil

L'activité du cortex cérébral au cours de l'éveil et du sommeil est régulée par un circuit thalamo-cortico-thalamique, qui exerce une action activatrice sur le cortex à la fois pendant la veille et pendant le sommeil paradoxal. L'activité de ce circuit est modulée par des circuits excitateurs situés dans le tronc cérébral, le télencéphale basal et l'hypothalamus ^{47, 48 565, 49 555}.

Réseau de l'éveil

L'éveil se caractérise par une activation corticale et une activité motrice tonique et phasique. Il est orchestré par un réseau de neurones dans le tronc cérébral et le télencéphale basal qui activent le thalamus et le cortex cérébral. Les principales composantes de ce système d'éveil sont les noyaux cholinergiques tegmental latérodorsal et pédonculo-pontin (LDT/PPN) et la formation réticulée du tronc cérébral et les neurones monoaminergiques dans les noyaux dorsal et médian du raphé (sérotoninergique), le locus coeruleus (noradrénergique) et le noyau tubéromammillaire de l'hypothalamus (histaminergique).

Un autre groupe de neurones peptidergiques dans l'hypothalamus médio-latéral, découvert en 1998, joue un rôle important dans le maintien de l'éveil. Ces neurones synthétisent deux neuromédiateurs, l'hypocrétine 1 et 2 (ou orexine 1 et 2) et projettent sur l'ensemble du cerveau et en particulier aux autres structures de l'éveil. Un déficit hypocrétinergique est observé dans la narcolepsie chez l'homme ¹⁵.

Réseau de l'endormissement et du sommeil non-paradoxal

L'aire préoptique de l'hypothalamus antérieur est le « chef d'orchestre » du sommeil. En effet, les neurones GABAergiques de la partie ventrale de l'aire préoptique (*ventro-lateral-preoptic area*, VLPO) contiennent des neurones spécifiquement actifs pendant le sommeil non-paradoxal ⁵⁰. Ces neurones projettent sur la quasi totalité des structures de l'éveil et en reçoivent à leur tour des projections inhibitrices ⁵¹.

La balance (ou le « commutateur ») veille-sommeil

Les groupes de neurones activateurs de l'éveil et les groupes de neurones hypnogènes montrent une activité mutuellement inhibitrice. L'alternance veille-sommeil est due à une délicate balance entre l'activité de ces deux systèmes neuronaux, à l'origine de la « balance » veille-sommeil (ou le « commutateur », selon les auteurs anglo-saxons, qui ont appelé ce modèle celui du « *flip-flop* »).

Cette balance veille-sommeil est stabilisée par les afférences hypocrétinergiques de l'hypothalamus médio-latéral, permettant des transitions nettes entre ces deux états comportementaux. Des anomalies dans un ou plusieurs composants de ce commutateur veille-sommeil peut engendrer une insomnie, d'un côté, ou un sommeil inapproprié pendant la journée, de l'autre ^{48 565, 49 555}, ou encore, à priori, des états altérés de conscience où veille et sommeil s'entremêlent.

Régulation homéostatique et circadienne de la balance veille-sommeil

Deux systèmes font pencher la balance d'un côté et de l'autre : l'adénosine et l'horloge circadienne.

L'adénosine est produite par dégradation de l'adénosine monophosphate par les neurones et les cellules gliales actives au point de vue énergétique. L'adénosine extracellulaire s'accumule progressivement au cours de la veille dans le cortex et télencéphale basal, où elle induirait une diminution progressive de l'activité des neurones cholinergiques du réseau de l'éveil et une augmentation de l'activité des neurones GABAergiques de la VLPO. Ces deux actions soutiendraient l'endormissement et le maintien du sommeil ⁵². L'adénosine représente le neuromédiateur du ci-nommé « processus homéostatique », qui équilibre le besoin de sommeil et le temps passé éveillé, de sorte que la propension au sommeil augmente progressivement durant la veille et diminue pendant le sommeil ⁵³.

La structure-clé à la base du rythme circadien du cycle veille-sommeil est le noyau suprachiasmatique (NSC), localisé au niveau de l'aire préoptique médio-latérale de l'hypothalamus. Il présente une activité rythmique d'« horloge endogène » soutenue par une dizaine de « gènes horloges » (*clock genes*), dont l'expression est contrôlée avec une rythmicité proche de 24 heures par des boucles de rétrocontrôle négatif et positif des protéines qu'ils codifient ⁵⁴. L'activité rythmique du NSC est synchronisée au rythme environnemental lumière/obscurité grâce à la voie rétino-hypothalamique qui fournit l'information lumineuse de l'œil au NSC. Cette information est transmise par une voie polysynaptique à la glande pinéale, qui, pendant la nuit, sécrète un neuropeptide, la mélatonine, qui exerce à son tour un rétrocontrôle sur l'horloge circadienne. De plus, étant donné que les récepteurs de la mélatonine sont exprimés dans la plupart des organes et tissus, aussi bien que dans le système nerveux central, la mélatonine exerce des actions synaptiques et hormonales qui influencent le cycle veille-sommeil, le cycle

repos-activité, le rythme circadien de la sécrétion d'hormones (dont le cortisol), et la température corporelle ⁵⁵.

Réseau du sommeil paradoxal

Le circuit générateur du sommeil paradoxal repose sur la ci-nommée aire « *REM-on* », qui contient principalement des neurones GABAergiques. Elle inhibe et est réciproquement inhibée par l'aire « *REM-off* », constituée également de neurones GABAergiques. Ces deux aires se situent dans le tegmentum pontique. Selon le modèle du «*flip-flop*», le passage du sommeil non-paradoxal au sommeil paradoxal et vice-versa dépend de l'inhibition réciproque entre l'aire *REM on* et l'aire *REM off*. Chacune de ces deux populations de neurones, en inhibant l'autre, facilite à son tour sa propre activité, ce qui permet des transitions nettes entre sommeil non-paradoxal et le sommeil paradoxal et vice versa, et d'éviter les étapes intermédiaires, de façon similaire au mécanisme de fonctionnement de la balance veille-sommeil ^{56, 57}.

L'aire *REM on* comprend la précoeruleus (PC) et le noyau sublatérodorsal (SLD). L'aire *REM on*, outre les neurones GABAergiques impliqués dans la bascule sommeil paradoxal-sommeil non-paradoxal, contient aussi des neurones excitateurs cholinergiques qui, se projetant rostralement sur les noyaux intralaminaires et de la ligne médiane du thalamus, activent le cortex cérébral pendant le sommeil paradoxal. Des projections de l'aire « *REM on* » vers les noyaux thalamiques (corps genouillés externes) et le cortex visuel occipital produisent des potentiels neuronaux indiqués comme « pointes géniculo-occipitales, qui sont en relation avec les mouvements oculaires rapides qui caractérisent cette phase du sommeil ^{58, 59}. D'autres projections descendantes sont impliquées dans le contrôle du tonus musculaire ^{15, 56}.

L'aire *REM off* est formée par la substance grise periaquédurale ventrolatérale (vl-PAG) et le tegmentum pontique latéral (LPT) ^{15, 56}.

Les aires *REM on* et *REM-off* forment une unité fonctionnelle avec d'autres groupes de neurones contigus dans le tronc cérébral: l'extension du noyau préoptique ventro-latéral (e-VLPO), qui contient des neurones galaninergiques et GABAergiques, le locus coeruleus noradrénergique, le noyau tegmental laterodorsal et pédonculopontin (LDT/PPN) cholinergique, et le noyau du raphé sérotoninergique. Les neurones hypocrétinergiques de l'hypothalamus latéral envoient également des afférences facilitatrices à l'aire *REM off*, avec un effet net d'inhibition du sommeil paradoxal ¹⁵.

Ce modèle, conçu sur la base d'expériences chez le chat, le rat et la souris ⁶⁰ a trouvé récemment une confirmation chez l'homme dans une étude de résonance magnétique ⁶¹.

Réseau du contrôle de l'atonie musculaire pendant le sommeil paradoxal

Lors du sommeil paradoxal, les cortex prémoteur et moteur présentent une activité proche de celle de la veille ⁶². Des hypothèses suggèrent qu'ils pourraient participer à l'élaboration de programmes moteurs pendant cette phase, probablement en relation avec le contenu onirique ¹⁴. Dans des conditions normales, la commande corticale se projetant sur les motoneurons destinés aux muscles striés squelettiques de la moelle épinière est inhibée activement au niveau du tronc cérébral, empêchant la traduction en actions de ces programmes moteurs lors du sommeil paradoxal et générant l'atonie qui caractérise physiologiquement le sommeil paradoxal.

Le réseau neuronal générateur de l'atonie musculaire du sommeil paradoxal prend son origine dans l'aire *REM on* ^{14, 15} située dans le tegmentum pontique. Des efférences glutamatergiques de l'aire *REM on* suivent deux voies descendantes distinctes: une voie directe se projetant sur des interneurons inhibiteurs (glycinergiques et GABAergiques) établissant des synapses avec les motoneurons des muscles striés) et une voie indirecte se projetant sur des interneurons inhibiteurs glycinergiques situés dans la formation réticulée inhibitrice du tronc cérébral, correspondant au noyau gigantocellulaire ventral ou GiV chez la souris) ^{14, 15}. La double dissociation entre l'activité musculaire tonique et phasique observée chez des patients présentant un TCSP et dans les modèles animaux suggère la présence de deux mécanismes différents impliqués dans l'abolition physiologique de l'activité musculaire tonique et phasique ⁶³.

Phénomènes locaux du sommeil

Le sommeil n'est pas seulement un phénomène cortico-sous cortical global, mais aussi une activité régulée localement au niveau de différents petits groupes de réseaux de neurones ⁶². En effet, il est possible de retrouver des « îlots de sommeil » pendant la veille, c'est à dire des régions localisées du cerveau qui passent en état de sommeil alors que le reste du cerveau est encore éveillé et, vice versa, des « éveils locaux » pendant le sommeil, c'est-à-dire des régions localisées du cerveau en état de veille pendant le sommeil. En effet, des études récentes sur l'homme ^{64, 65} et l'animal ⁶⁶ ont mis en évidence que les mécanismes de transition entre veille et sommeil et vice versa se mettent en place de façon progressive dans le temps avec un timing différent, remettant en question la séparation classique dichotomique de la veille et du sommeil en une transition rapide et globale. En particulier, dans la transition de la veille au sommeil, le thalamus est le siège d'un processus de dé-activation qui précède dans le temps celui du cortex cérébral, avec pour conséquence le maintien d'un pattern d'activation de différents territoires corticaux pendant quelques minutes après la dé-activation thalamique ⁶⁷.

De la même façon, le processus de rétablissement du niveau de conscience de la veille au réveil est progressif dans le temps : il intéresse d'abord certaines régions cérébrales puis d'autres, expliquant le phénomène de l'« inertie du sommeil », période d'hypovigilance, de confusion, de réduction des performances cognitives et comportementales immédiatement après le réveil ⁶⁸.

Etats de conscience en sommeil et activité onirique

Le rêve est un état mental caractérisé par une activité hallucinatoire de l'esprit en forme de récit ⁶⁹. L'activité onirique est présente non seulement pendant le sommeil paradoxal, mais aussi dans la phase de sommeil non-paradoxal. Cependant, les récits des rêves en sommeil paradoxal sont généralement plus longs, plus bizarres et sont accompagnés par une charge visuelle, motrice et émotionnelle supérieure par rapport aux rêves du sommeil non-paradoxal ⁶⁹.

Patterns d'activation cérébrale en veille et en sommeil

Comme pendant la veille, les expériences oniriques du sommeil paradoxal et non-paradoxal sont associées à l'activation des régions cérébrales plus rostrales du télencéphale par les systèmes ascendants de d'éveil du tronc cérébral, de l'hypothalamus et du télencéphale basal. Cependant, la veille, le sommeil non-paradoxal et le sommeil paradoxal se caractérisent chacun par des modalités d'activation cérébrale différentes en terme neurochimique et topographique ⁷⁰. Ces différences pourraient être à la base des différences phénoménologiques entre l'expérience consciente et l'expérience de rêve.

Aspects neurochimiques

Du point de vue neurochimique, il a été suggéré que l'augmentation massive de l'activité cholinergique – par rapport à la transmission sérotoninergique et noradrénergique – pendant le sommeil paradoxal contribuerait à la phénoménologie de l'activité mentale de rêve ^{69, 71}. Une hypothèse alternative serait que la stimulation dopaminergique du cortex au cours du sommeil paradoxal, en l'absence de la modulation inhibitrice sur ce système de la part des réseaux sérotoninergiques et noradrénergiques, permettrait l'émergence, pendant le rêve, de contenus de conscience proches des états psychotiques ⁷².

Aspects topographiques et fonctionnels

Lors du passage de la veille au sommeil non-paradoxal puis au sommeil paradoxal on observe une déconnexion fonctionnelle entre les aires corticales postérieures (qui jouent un rôle dans les fonctions perceptives) et les aires du cortex frontal (qui jouent un rôle dans le contrôle exécutif) ^{70, 73-75}. Dans le sommeil paradoxal, les aires corticales qui sont impliquées dans la conscience (telles que le cortex frontal dorso-latéral) montrent une activité relativement réduite ⁶⁹. Cet état d'« hypoactivité frontale » expliquerait la bizarrerie caractéristique du rêve en sommeil paradoxal ⁷⁶.

Une activation du système limbique en sommeil paradoxal expliquerait aussi la charge émotionnelle fréquemment associée aux rêves ⁷⁷.

Modèle de l'activation-synthèse

Le système de traitement des informations sensorielles aurait deux modalités de fonctionnement : une modalité « *on line* », typique de l'état de veille, et une « *off line* », qui caractériserait l'activité onirique du sommeil paradoxal. Dans le modèle de l'activation-synthèse du rêve ⁷¹, Hobson et McCarley suggèrent que l'activation des régions encéphaliques plus rostrales par le télencéphale basal pendant le sommeil paradoxal permettrait de faire une synthèse des scénarios de rêve sur la base de l'information disponible du moment.

Rêve et système « *default-mode* »

Le rêve en sommeil paradoxal pourrait aussi être expliqué comme l'expression d'une activité mentale mettant en jeu le système du « *default mode* » ⁷⁸. Il s'agit d'un réseau actif qui soutient une cognition auto-référencée quand le cerveau est inoccupé par des stimuli externes. Ce système comprend la région pariétale postéro-médiale, la région pariétale inféro-laterale/temporale supérieure, l'hippocampe et le parahippocampe, le cortex pré-frontal ventro-médial et dorso-médial ^{78, 79}. Pendant le sommeil paradoxal, il y aurait une déconnexion fonctionnelle entre les structures antérieures (impliquées dans des processus de simulation prospective et anticipation du futur) et les structures postérieures de ce réseau (qui participent à l'évocation rétrospective des mémoires autobiographiques) ⁸⁰. N'ayant pas accès aux informations autobiographiques, le rêve simulerait des récits et des scénarios librement, sans être ramené à la réalité par les mémoires autobiographiques ⁸¹.

2.2 Les synucléinopathies

Aspects généraux et nosologie anatomo-pathologique

Le terme «alpha-synucléinopathie» désigne des maladies neurodégénératives caractérisées par une accumulation anormale d'agrégats non-solubles d'alpha-synucléine⁸², une protéine intracytoplasmique exprimée de façon prédominante au niveau des terminaisons pré-synaptiques dans les neurones et dans les cellules gliales du système nerveux central⁸³. Cette protéine est impliquée dans différentes fonctions telles que l'entretien des synapses, l'homéostasie mitochondriale, les fonctions des protéasomes, le métabolisme de la dopamine et l'activité des protéines chaperons⁸⁴.

Des neurofilaments d'alpha-synucléine et d'autres agrégats protéiques forment les « corps de Lewy », des inclusions intraneuronales éosinophiles décrites pour la première fois par Friederich Lewy en 1912 dans le tronc cérébral de sujets avec MP. Les corps de Lewy sont retrouvés également dans deux autres maladies neurodégénératives : la DCL et l'AMS. Le terme «alpha-synucléinopathies» regroupe, donc, la MP, la DCL et l'AMS⁸⁵.

Aspects anatomo-cliniques des synucléinopathies

Patterns de dégénérescence

La MP, la DCL et la MSA sont des maladies invalidantes qui se traduisent par un handicap d'aggravation progressive. Dans chacune de ces trois maladies, les manifestations cliniques varient d'un sujet à l'autre et combinent des symptômes et des signes cliniques qui témoignent d'une atteinte de plusieurs systèmes dans les différentes régions corticales et sous-corticales du système nerveux central. Schématiquement et classiquement, une atteinte des voies dopaminergiques nigro-striatales se manifeste par une MP⁸⁶, une DCL se caractérise par la dégénérescence du cortex cérébral et des voies nigrostriatales²⁶, tandis que l'association d'une atteinte des voies nigrostriatales, cérébelleuses, pyramidales et du système nerveux autonome est à la base du tableau clinique de l'AMS²⁵.

Les patterns de dégénérescence expliquent les manifestations cliniques

Bien que ces patterns de neurodégénérescence restent la référence nosologique de ces maladies, dans chaque synucléinopathie il n'y a jamais une atteinte sélective d'un seul système ou d'une combinaison « classique » de systèmes. En effet, chez des patients atteints par une MP, une DCL ou une AMS, il est très fréquent de retrouver des symptômes et des signes d'atteinte multi-domaine, les formes « pures » de MP, DCL et AMS représentant plutôt les extrêmes d'un spectre de maladies.

Le tableau clinique est corrélé, au cas par cas, à l'extension et à la distribution topographique de la dégénérescence associée à l'accumulation des corps de Lewy ^{26, 87-89} et aux dysfonctionnements que cela entraîne sur les différents circuits cérébraux. Dans les trois maladies (MP, DCL, AMS), la dégénérescence des voies nigrostriatales, cérébelleuses et pyramidales entraîne un déséquilibre fonctionnel des circuits à la base du contrôle des mouvements volontaires et automatiques, de la posture et de l'équilibre. L'atteinte du cortex cérébral est responsable des troubles cognitifs et des troubles du comportement de la DCL et la démence associée à la maladie de Parkinson (DMP). Le dysfonctionnement du système nerveux autonome se traduit par une altération du baroréflexe et de la régulation de la pression artérielle, une altération de la motilité intestinale, des fonctions sphinctériennes et de la sudation, au premier plan surtout dans l'AMS ⁸².

Syndrome parkinsonien et système des noyaux de la base

Le syndrome parkinsonien

Le syndrome parkinsonien est caractérisé par la triade associant :

- une akinésie et une bradykinésie : réduction et, respectivement, ralentissement des mouvements volontaires ;
- une rigidité musculaire (ou hypertonie) ;
- un tremblement de repos à 4-6 Hz, typiquement en « émiettement ».

Une instabilité posturale peut s'associer à cette triade « classique », complétant le tableau clinique du syndrome parkinsonien ⁸⁶.

Différentes étiologies, sont retrouvées dans le syndrome parkinsonien :

- maladies neurodégénératives : synucléinopathies (MP, DCL, AMS) ou certaines taupathies (paralysie supranucléaire progressive, dégénérescence cortico-basale) ;
- syndromes parkinsoniens d'origine médicamenteuse, c'est à dire induits par des médicaments aux propriétés antidopaminergiques, comme les neuroleptiques ;
- syndromes parkinsoniens d'origine vasculaire.

Le syndrome parkinsonien dans les synucléinopathies

Le syndrome parkinsonien est un élément commun de la MP, la DCL et l'AMS ^{25, 26, 86}. En début de maladie, la distinction entre la MP et les autres syndromes parkinsoniens « atypiques » d'origine neurodégénérative peut être difficile.

En général, dans la MP, le syndrome parkinsonien présente typiquement un tremblement de repos (il peut cependant être absent dans environ 30% des formes de MP), une bonne réponse à la lévodopa exogène et ne s'associe à des symptômes ou signes d'atteinte d'autres systèmes que dans les phases plus avancées ⁹⁰.

En revanche, dans les syndromes parkinsoniens « atypiques » d'origine neurodégénérative, la réponse à la lévodopa est faible ou absente, des troubles cognitifs ou comportementaux, dysautonomiques, ou des signes d'atteinte du système pyramidal sont d'installation précoce et la progression de maladie est en générale plus rapide par rapport à celle de la MP⁹⁰.

Le syndrome parkinsonien des synucléinopathies témoigne d'un dysfonctionnement au niveau du circuit des ganglions de la base dû à la perte de l'innervation dopaminergique de la voie nigro-striatale sur ce circuit, en conséquence de la perte de neuronale au niveau de la substance noire du mésencéphale.

Organisation fonctionnelle du système moteur des noyaux de la base

Ce système forme un réseau fonctionnel de noyaux cortico-striato-thalamo-cortical entre les aires motrices et associatives du cortex cérébral (cortex prémoteur, cortex moteur, aire motrice supplémentaire et autres aires associatives), où l'idée et le programme moteur d'une action sont conçus (stratégie, motivation, intention d'agir) et le cortex moteur lui-même, en assure l'exécution. Le système des ganglions de la base opère une focalisation spatiale et temporelle des programmes moteurs, en renforçant les programmes moteurs « désirés » et en inhibant les programmes moteurs compétiteurs « non désirés ».

Le système moteur des noyaux de la base se compose par un système d'entrée, (le striatum, NST - voie hyperdirecte), un système de traitement de l'information (GPe, NST) et un système de sortie (GPI, SNr, PPN). Les projections corticales rejoignent le système des noyaux de la base au niveau du striatum et du NST (système d'entrée). Les interconnexions entre les différents noyaux de la base opèrent un traitement de l'information, qui est renvoyée au cortex cérébral par l'intermédiaire des projections du complexe globus pallidus interne/substance noire pars reticulata (GPi/SNr) au thalamus et ensuite par la voie thalamo-corticale⁹¹.

Le NST joue un rôle majeur dans l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base : en exerçant une activité excitatrice tonique et/ou phasique sur le complexe GPi/SNr, il module la voie de sortie des informations du circuit⁹¹.

Maladie de Parkinson idiopathique

Epidémiologie

La MP est une maladie neurodégénérative fréquente qui touche 1.5% des sujets de plus de 60 ans⁹² et dont la prévalence dans la population générale est estimée entre 1/10000 et 4/1000 habitants⁹³.

Clinique

La MP est une maladie invalidante qui se traduit par un handicap d'aggravation progressive, qui se caractérise par la dégénérescence de la voie dopaminergique nigrostriatale entraînant un déséquilibre fonctionnel des circuits moteurs extrapyramidaux. Elle est définie classiquement par la présence d'une akinésie et une bradykinésie, d'une rigidité musculaire, d'un tremblement de repos, de troubles de la marche et d'une instabilité posturale.

Le stade « avancé » de la MP se caractérise par l'apparition de symptômes invalidants résultant d'une dysrégulation sévère des circuits extrapyramidaux et de l'effets des médicaments dopaminergiques: fluctuations motrices et non-motrices (phénomènes «on/off»), dyskinésies de milieu et de début/fin de dose dopaminergique, akinésie nocturne et dystonies au réveil, et troubles de la marche⁹⁴.

À côté des symptômes classiques de la maladie, d'autres symptômes et signes non moteurs sont retrouvés, parmi lesquels les troubles du sommeil. Des troubles cognitifs (troubles attentionnels, exécutifs et visuo-spatiaux), comportementaux (troubles de l'impulsivité, du comportement sexuel), dysautonomiques (hypotension orthostatique, troubles urinaire) et digestifs (nausée, ralentissement de la vidange gastrique) accompagnent aussi le décours de la maladie^{94, 95}.

Diagnostic

Le diagnostic de maladie de Parkinson repose sur des critères consensuels fondés sur les travaux anatomo-cliniques de la *United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank (UKPDBB)*⁸⁶ qui confrontent le tableau clinique aux stigmates neuropathologiques de la maladie⁹⁶. Ces critères proposent un diagnostic clinique en trois étapes, décrit dans le tableau 1.

La combinaison du tremblement, du syndrome akinéto-rigide, de l'asymétrie des symptômes, associée à l'absence de signes atypiques pour la MP et à une bonne réponse du syndrome parkinsonien à la lévodopa oriente plutôt vers une MP « classique »⁹⁰. Cependant, ces signes ne s'expriment pas avec la même intensité chez tous les patients et tous les patients ne présentent pas l'intégralité des signes.

Tableau 1 : Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson idiopathique (MP) selon la Société britannique de la maladie de Parkinson (UKPDSBB) (d'après ⁸⁶)

Première étape : diagnostic d'un syndrome parkinsonien	<p>Bradykinésie + au moins l'un des trois symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - rigidité - tremblement de repos (4 à 6 Hz) - instabilité posturale non ataxique
Deuxième étape : exclusion des diagnostics autres que la MP	<p><i>Absence de symptômes atypiques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - crises oculogyres - rémission prolongée - signes strictement unilatéraux après 3 ans d'évolution - paralysie supranucléaire du regard - signes cérébelleux - dysautonomie sévère précoce - démence sévère précoce avec troubles du langage, de la mémoire et apraxie - signe de Babinski - réponse négative à une posologie suffisante de L-dopa <p><i>Absence d'étiologie en faveur d'un diagnostic autre que celui de MPI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédents d'accidents vasculaires cérébraux avec progression en «marche d'escalier » du syndrome parkinsonien, de traumatismes crâniens répétés, d'encéphalite certaine - traitement par neuroleptiques au moment du début des symptômes - existence de plus d'un autre cas dans la famille proche - existence d'une tumeur cérébrale ou d'hydrocéphalie communicante au scanner cérébral - exposition au MPTP
Troisième étape : critères de diagnostic positif de la MP (trois ou plus sont nécessaires)	<ul style="list-style-type: none"> - début unilatéral - présence d'un tremblement de repos - aggravation progressive - asymétrie persistante avec symptôme du côté atteint au début montrant une plus grande sensibilité à la dopathérapie (amélioration de 70 % à 100 %) - mouvements anormaux involontaires sous dopathérapie d'intensité sévère - réponse positive à la dopathérapie durant 5 ans ou plus - évolution clinique sur 10 ans ou plus

Démence en corps de Lewy et démence associée à la maladie de Parkinson

Considérations nosologiques

La DCL est une maladie neurodégénérative associant des troubles cognitifs touchant principalement les fonctions exécutives, visuo-perceptives et visuo-spatiales, des hallucinations visuelles et un syndrome parkinsonien ²⁶.

La DMP se caractérise cliniquement par un syndrome démentiel touchant les mêmes fonctions cognitives de la DCL et survenant au cours de l'évolution d'une MP ²⁶.

Selon la classification actuelle, dans la DCL les troubles cognitifs précèdent d'au moins un an l'apparition des troubles moteurs, tandis que dans la MP, ils surviennent après plusieurs années d'évolution clinique où les symptômes moteurs demeurent isolés ou nettement prédominants par rapport aux symptômes cognitifs ^{26, 97}. L'indépendance nosologique entre la DCL et la démence associée à la maladie de Parkinson reste débattue et la distinction entre ces deux entités sur la base du timing de l'apparition des symptômes cognitifs est considérée comme artificielle par la plupart des auteurs, qui considèrent la DCL et la DMP comme la même maladie ²⁸⁻³¹.

Les symptômes d'appel d'une DCL (TCSP, hallucinations visuelles, troubles cognitifs sans atteinte de l'autonomie personnelle) peuvent s'exprimer bien avant le stade de démence. Pour cela, certains auteurs préfèrent utiliser le terme «maladie à corps de Lewy», en n'employant le terme de «démence» que pour désigner les formes de cette maladie avec démence avérée ⁹⁸.

Epidémiologie

La DCL représente 15 à 25 % des causes de démence du sujet âgé ⁹⁹. Malgré le fait qu'elle soit la deuxième cause de démence dégénérative, après la maladie d'Alzheimer, la prévalence de la DCL n'a jamais été évaluée systématiquement.

La DMP représente un stade d'évolution tardif d'une MP, touchant environ un quart des patients avec MP. Cette proportion augmente à la hauteur de 78% après 8 ans de suivi longitudinal de cette même population ¹⁰⁰.

Dans une étude menée au Minnesota, l'incidence annuelle combinée de DCL et DMP a été évaluée à 5.9 nouveaux cas/100.000 personnes ¹⁰¹.

Clinique

La DCL est caractérisée par un syndrome démentiel marqué par des difficultés attentionnelles, une altération des fonctions exécutives, visuo-perceptives et visuo-spatiales ¹⁰² associé à un ou plusieurs signes cardinaux représentés par des hallucinations visuelles précoces (souvent complexes, bien détaillées et récurrentes ¹⁰³), des fluctuations cognitives et motrices marquées (variations de l'état fonctionnel du patient dans une même journée ou une même semaine, depuis une autonomie presque complète à un état grabataire) et un syndrome parkinsonien.

Le TCSP est un élément de support au diagnostic de DCL ²⁶.

Des symptômes dysautonomiques (hypotension orthostatique, instabilité cardiocirculatoire neurovégétative, incontinence urinaire, constipation ¹⁰⁴) et une hypersensibilité aux neuroleptiques (syndrome confusionnel, majoration de la dysautonomie et du syndrome parkinsonien, avec risque de chutes ¹⁰⁵) caractérisent également le tableau clinique.

Diagnostic

Le diagnostic de DCL se base sur les critères de consensus international ²⁶, qui sont reportés dans le tableau 2.

Tableau 2 - Critères diagnostiques révisés de démence en corps de Lewy (d'après ²⁶)

Présence d'un syndrome démentiel marqué par :
- des difficultés attentionnelles
- une altération des fonctions exécutives et visuospatiales
Signes cardinaux ^a :
- fluctuations cognitives et motrices significatives
- hallucinations visuelles précoces
- syndrome parkinsonien
Signes suggestifs ^b :
- troubles du sommeil paradoxal
- hypersensibilité aux neuroleptiques
- DaTSCAN [®] : anomalies transporteur de la dopamine
Signes évocateurs ^c :
- perte de connaissance
- syndrome dysautonomique
- autres hallucinations, délire
- dépression
- préservation relative du volume du lobe temporal médian à l'IRM
- hypométabolisme occipital en tomographie par émission monophotonique ou tomographie par émission de positrons
- scintigraphie myocardique au métaiodobenzylguanidine anormale
- ondes lentes et pointes temporales

[a] Si présence de deux signes cardinaux : maladie à corps de Lewy probable
si un signe cardinal : maladie à corps de Lewy possible.

[b] Si présence d'un signe suggestif et d'un signe cardinal : maladie à corps de Lewy probable ;
si un signe suggestif : maladie à corps de Lewy possible.

[c] Le diagnostic ne peut être fondé uniquement sur des signes évocateurs.

Si le syndrome parkinsonien précède d'au moins une année la survenue d'un syndrome démentiel, il est convenu de diagnostiquer une «démence associée à la MP» plutôt qu'une DCL ²⁶. Dans la MP «classique», une longue période associant un syndrome parkinsonien moteur et un trouble cognitif léger peut être observée bien avant le stade

de démence avérée. Dans la DMP, le profil cognitif est superposable, avec quelques moindres différences, à celui de la DCL²⁷.

Nous considérerons dorénavant la DCL et la DMP la même entité nosologique²⁴, que nous indiquerons avec l'acronyme DCL/DMP.

Atrophie multisystématisée

Epidémiologie

L'AMS est une maladie sporadique rare, avec une prévalence estimée entre 1.9 et 5 cas pour 100.000 habitants¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Elle représenterait 2.3% des syndromes parkinsoniens confirmés à l'examen anatomo-pathologique¹⁰⁹.

Clinique

Le diagnostic d'AMS repose sur la combinaison variable d'un syndrome parkinsonien et de symptômes et signes cliniques cérébelleux (ataxie, dysarthrie, dysmétrie), pyramidaux (hypertonie spastique, hyperréflexie ostéo-tendineuse) et dysautonomiques (hypotension orthostatique, troubles vésico-sphinctériens, du transit intestinal, hypersudation).

On distingue classiquement deux grandes formes cliniques: l'AMS-P, où prédomine le syndrome parkinsonien et l'AMS-C, où prédomine le syndrome cérébelleux²⁵. Le syndrome parkinsonien est documenté dans environ 91 % des cas durant l'évolution d'une AMS (100 % des AMS-P et 50 % des AMS-C)¹¹⁰.

Le parkinsonisme de l'AMS est généralement considéré comme « atypique » car il s'accompagne d'autres signes inhabituels pour une MP: dysautonomie précoce, signes pyramidaux et cérébelleux, syndrome parkinsonien peu ou pas répondant au traitement par la lévodopa¹¹¹.

Quatre-vingt-dix pourcent des patients affectés d'une AMS présentent un TCSP¹¹². Un autre trouble du sommeil spécifique de l'AMS est le stridor¹¹³.

Bien qu'initialement l'atrophie multisystématisée ait été considérée comme une maladie ne pas touchant les fonctions cognitives, une dysfonction sous-cortico-frontale et visuo-spatiale a été récemment reconnue comme partie intégrante du tableau clinique de l'AMS, surtout de la forme AMS-P^{114, 115}.

Diagnostic

Selon les critères de consensus, une AMS certaine est définie par la mise en évidence, à l'examen anatomo-pathologique, d'inclusions gliales cytoplasmiques positives pour l'alpha-synucléine associées à une dégénérescence nigro-striatale ou olivo-ponto-cérébelleuse²⁵. Les critères pour le diagnostic de AMS probable et possible sont reportés dans le tableau 3.

Tableau 3 - Consensus pour le diagnostic clinique d'atrophie multisystématisée (AMS)
(d'après²⁵)

AMS probable
<p>Atteinte progressive, sporadique, chez un adulte (âge > 30 ans), caractérisée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un trouble dysautonomique de type incontinence urinaire et dysfonction érectile (chez l'homme), ou une hypotension orthostatique (- 30 mmHg sur la pression artérielle systolique ou - 15 mmHg sur la pression artérielle diastolique) dans les 3 minutes à l'orthostatisme, et - un syndrome parkinsonien peu sensible à la lévodopa (bradykinésie et rigidité, tremblement ou instabilité posturale), ou - un syndrome cérébelleux (marche ataxique et dyarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou trouble oculomoteur de type cérébelleux)
AMS possible
<p>Atteinte progressive, sporadique, chez un adulte (âge > 30 ans), caractérisée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un syndrome parkinsonien (bradykinésie et rigidité, tremblement ou instabilité posturale), ou - un syndrome cérébelleux (marche ataxique et dyarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou trouble oculomoteur de type cérébelleux), et - au moins un symptôme suggérant un trouble dysautonomique (urgences mictionnelles non expliquées, vidange vésicale incomplète ou fréquente, dysfonction érectile (chez l'homme), ou hypotension orthostatique significative sans atteindre le niveau requis pour l'AMS probable, et - au moins un des critères additionnels cliniques ou radiologiques
Critères additionnels pour le diagnostic d'AMS possible
<p>AMS-P ou AMS-C possible</p> <ul style="list-style-type: none"> - signe de Babinski et hyperréflexie - stridor
<p>AMS-P possible</p> <ul style="list-style-type: none"> - syndrome parkinsonien rapidement progressif - faible réponse à la lévodopa - instabilité posturale dans les 3 ans suivant le début des symptômes moteurs - marche ataxique, dyarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou trouble oculomoteur de type cérébelleux - dysphagie dans les 5 ans suivant le début des symptômes moteurs - atrophie à l'IRM des putamen, pédoncles cérébelleux intermédiaires, protubérance ou cervelet - hypométabolisme putaminal, tronc cérébral et cervelet en tomographie par émission monophotonique au ¹⁸Fluorodéoxyglucose
<p>AMS-C possible</p> <ul style="list-style-type: none"> - syndrome parkinsonien (bradykinésie et rigidité) - atrophie à l'IRM des putamen, pédoncles cérébelleux, ou protubérance - hypométabolisme putaminal en tomographie par émission de positrons ou la tomographie par émission monophotonique au ¹⁸Fluorodéoxyglucose - dénervation dopaminergique nigrostriée présynaptique en tomographie par émission monophotonique ou en tomographie par émission de positrons.

“Drapeaux rouges” évoquant le diagnostic d’AMS et symptômes non évocateurs

“drapeaux rouges” évocateurs d’AMS

- dystonie orofaciale
- antécolis important
- comptocormie et/ou syndrome de la tour de Pise
- contractures des mains ou des pieds
- stridor
- dysphonie sévère
- ronflement récent ou en aggravation
- mains ou pieds froids
- rire ou pleurs spasmodiques
- tremblement irrégulier myoclonique, postural ou d’action

Symptômes et signes non évocateurs d’AMS

- tremblement parkinsonien classique en “émiettement”
 - neuropathie cliniquement significative
 - hallucinations non induites par les médicaments
 - début après l’âge de 75 ans
 - histoire familiale d’ataxie ou syndrome parkinsonien
 - démence (selon de DSM-IV)
 - lésions de la substance blanche suggérant une sclérose en plaque
-
-

Aspects thérapeutiques

L'approche thérapeutique médicamenteuse et non médicamenteuse de la MP, la DCL et l’AMS est modulée par l’importance relative des troubles moteurs, cognitifs, comportementaux, dysautonomiques, du sommeil et de la vigilance.

Les effets latéraux des médicaments utilisés pour le traitement de certains symptômes ayant un impact négatif sur d’autres, la prise en charge médicamenteuse des patients avec une synucléinopathie doit avoir pour but d’obtenir, au cas par cas, le meilleur compromis acceptable d’un équilibre délicat entre effets désirés et indésirables.

Médicaments pour les symptômes et les signes moteurs

Le seul médicament ayant démontré un effet potentiellement neuroprotecteur dans la MP, bien que faible, à 36 semaines, est la rasagiline, un inhibiteur des mono-amino-oxydases de type B, enzyme neuronal responsable de la dégradation de la dopamine, à la dose de 1 mg/jour¹¹⁶. Tous les autres médicaments employés dans la MP, la DCL et l’AMS sont symptomatiques.

Le traitement des symptômes et des signes moteurs de la MP repose essentiellement sur une stratégie de stimulation de la voie dopaminergique nigro-striatale, par la stimulation directe des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 et D3 ou par le remplacement de la dopamine par son précurseur, la lévodopa⁹⁰. La non-sélectivité des médicaments dopaminergiques, et notamment la stimulation des voies méso-limbique et méso-corticale explique certains de leurs effets indésirables, comme les troubles de l’affectivité, de l’impulsivité et l’hypersexualité.

Dans la DCL et l’AMS, la réponse à la dopathérapie est normalement moins marquée que dans la MP¹¹⁷⁻¹¹⁹. L’utilisation des agonistes dopaminergiques et la dopathérapie sont par ailleurs limités dans ces maladies par les risques de déclencher un syndrome hallucinatoire ou délirant, de provoquer des troubles du contrôle de l’impulsivité et d’aggraver une dysautonomie, notamment l'hypotension orthostatique.

Le traitement chirurgical de la MP est présenté dans le paragraphe 2.5.

Médicaments pour les symptômes et les signes non-moteurs

De façon similaire au principe de remplacement de la dopathérapie pour les symptômes et signes moteurs, les inhibiteurs des acétylcholinestérases, et notamment la rivastigmine, sont employés dans la DMP et la DCL pour compenser les effets du déficit cholinergique à la base des troubles cognitifs ¹¹.

Des antidépresseurs, des agonistes dopaminergiques, des benzodiazépines et des antipsychotiques sont utilisés dans la routine clinique pour le traitement, respectivement, des troubles de l'humeur et de l'anxiété, des hallucinations et d'autres symptômes psychotiques dans la MP, la DCL ou l'AMS, même si les arguments dans la littérature en faveur de leur utilisation sont très limités ^{120, 121}. Dans la DCL en particulier, les antipsychotiques sont à utiliser avec prudence du fait de l'hypersensibilité de ces patients aux antipsychotiques ^{122, 123}.

La midodrine semblerait être efficace pour le traitement de l'hypotension orthostatique dans la MP ¹²¹. La droxidopa, précurseur de la noradrénaline, pourrait représenter une thérapie possible pour l'hypotension orthostatique dans la MP, la DCL et l'AMS ¹²⁴, mais il n'y a pas de preuve suffisante dans la littérature en faveur de son utilisation.

Le traitement des troubles du sommeil, est présenté au paragraphe 2.3.

2.3 Altérations du sommeil

Altérations des circuits régulateurs du sommeil dans les synucléinopathies

La neurodégénérescence liée aux corps de Lewy implique certaines des structures-clés de la régulation de la transition veille-sommeil dans le tronc cérébral et le télencéphale basal dès le stade préMOTEUR et la phase précoce de la MP (stades 2 et 3 de la classification de Braak): la formation réticulée, le noyau tegmental pédunculo-pontin, le noyau du raphé, le complexe coeruleus -subcoeruleus et le noyau tubéromammillaire¹²⁵
61, 126 559, 127 575 .

De plus, des études pathologiques chez l'homme ont montré une diminution du nombre de neurones hypocrétinergiques dans les stades avancés de patients parkinsoniens^{128 567, 129 568}, même si les niveaux d'hypocrétine ont été trouvés normaux dans le liquide céphalo-rachidien chez les patients atteints de la MP ou autres parkinsonismes^{130 189, 131 570, 132 215, 133 569}. Une altération fonctionnelle de la transmission hypocrétinergique pourrait donc représenter un autre facteur prédisposant à l'insomnie chez les PD. L'hypothèse hypocrétinergique peut également expliquer la somnolence et des attaques de sommeil diurnes chez ces patients^{2 56}.

Macrostructure du sommeil dans les synucléinopathies

Altérations macrostructurelles du sommeil

Les études polysomnographiques ont révélé des altérations de la macrostructure du sommeil nocturne dans la MP, la DCL et l'AMS.

Bien que les données dans la littérature soient assez discordantes¹³⁴, la plupart d'entre elles retrouverait une réduction de l'efficacité du sommeil et une augmentation des réveils (mais pas des microéveils) chez les patients parkinsoniens par rapport à des sujets sains¹³⁵⁻¹³⁹ ou à des valeurs normatives dans la population générale¹⁴⁰. Des mouvements périodiques des membres inférieurs sont souvent observés^{136, 138, 140} et le sommeil paradoxal démontre une perte tonique et phasique de l'atonie à l'EMG^{140, 141}. La perte de l'architecture physiologique du sommeil apparaît être corrélée à la durée de la maladie¹³⁷ ou à l'âge des patients¹³⁸.

Dans les stades avancés de la MP et dans la DCL, au delà d'une efficacité du sommeil réduite⁴, une déstructuration de l'activité électroencéphalographique du sommeil et de la veille deviennent évidentes, avec perte des graphoéléments physiologiques du sommeil non-paradoxal (fuseaux du sommeil, complexes K), persistance de l'activité de fond alpha-thêta pendant le sommeil, activité delta monomorphe subcontinue ou continue pendant la veille et le sommeil¹³², sommeil paradoxal quasi constamment sans atonie¹⁴² et/ou rêves en acte⁴. Du fait de ces

altérations, dans certains cas, une différenciation en stades du sommeil non-paradoxal devient difficile ¹⁴², jusqu'à l'impossibilité de différencier le sommeil paradoxal du sommeil non-paradoxal et même la veille du sommeil ⁵.

Un état dissocié a aussi été décrit dans la DCL, pendant lequel des éléments polysomnographiques de veille, sommeil non-paradoxal et sommeil paradoxal sont présents simultanément, accompagnés, à la vidéo, par des mouvements complexes, lents ou brusques, semi-finalisés ^{5, 143}.

Dans une étude portant sur 19 patients avec une AMS et comparant les paramètres polysomnographiques à des valeurs normatives dans la population générale, il est rapporté une efficacité du sommeil réduite, une augmentation des stades N1 et N2 du sommeil non-paradoxal, au détriment du sommeil lent profond (N3), sans atteinte du sommeil paradoxal, comparativement aux témoins ⁶.

Effets des médicaments

Le rôle des médicaments dopaminergiques sur le sommeil des patients parkinsoniens est controversé: certaines études ont mis en évidence une augmentation des réveils ¹⁴⁴ ou une réduction dose-dépendante du sommeil paradoxal ^{145, 146} ou une augmentation du sommeil N2 ¹³⁸. D'autres n'ont pas mis en évidence d'effet significatif¹⁴⁷. La lévodopa-carbidopa à libération prolongée n'aurait pas non plus d'effet sur la macrostructure du sommeil ¹⁴⁸.

Effets de la stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques

La mise en place d'une stimulation cérébrale profonde au niveau des NSTs améliore l'efficacité du sommeil, diminue le temps nocturne éveillé et améliore la mobilité nocturne des patients ¹⁴⁹⁻¹⁵⁴.

La SCP des NSTs augmente aussi le temps total de sommeil, sans modifier de manière préférentielle le pourcentage de sommeil paradoxal ou de sommeil non-paradoxal ^{150, 154}.

Aucun effet significatif n'a été retrouvé sur l'activité EMG phasique ni sur les comportements moteurs caractérisant le TCSP, qui persistent même après la mise en place de la stimulation à haute fréquence du NST ^{149, 150}.

Insomnie

Aspects épidémiologiques et cliniques

L'insomnie est définie par une difficulté à initier ou à maintenir le sommeil ou par un sommeil non récupérateur, avec des répercussions sur l'état de vigilance et de performance diurnes ¹⁵⁵. L'insomnie est le trouble du sommeil le plus fréquent dans la MP, touchant jusqu'à 80% des patients ^{1, 156}. Sa prévalence estimée varie entre 27 et 80% ^{1, 156-161}, selon la définition et les méthodes employées.

Il n'y a pas d'étude dans la littérature évaluant l'insomnie dans la DCL.

Dans une étude sur 57 patients avec AMS, environ la moitié des patients se plaignaient d'un sommeil fragmenté ¹⁶². L'efficacité et la durée du sommeil sont aussi réduites dans l'AMS par rapport à des témoins, de façon similaire à la MP ¹⁶³.

Etiologie

Dans la MP, l'insomnie est multifactorielle et due principalement aux troubles moteurs et non moteurs liés à la maladie elle-même, au syndrome des jambes sans repos ou à une impatience motrice nocturne, aux effets des médicaments dopaminergiques, à une anxiété ou à une dépression associées, ou à une dysrégulation circadienne et de l'homéostasie du sommeil ¹².

Deux paragraphes spécifiques sont dédiés aux aspects liés au syndrome des jambes sans repos et à l'impatience motrice nocturne et aux aspects circadiens du sommeil (voir infra). Les autres aspects sont considérés ci-dessous.

Troubles moteurs et non-moteurs liés à la maladie

La recrudescence nocturne des symptômes liés à la MP est souvent responsable de réveils et de difficultés à se rendormir. La résurgence du tremblement pendant les heures nocturnes, mais aussi des troubles sensitifs, avaient déjà été décrits par le Dr. James Parkinson dans son traité sur la maladie qui porte son nom ¹⁶⁴. L'akinésie et les tremblements nocturnes sont dus à la fin de l'effet bénéfique sur la motricité des médicaments dopaminergiques ¹⁶⁵.

Des dystonies de « *off* » nocturnes sont aussi reportés par ces patients, se manifestant comme des crampes douloureuses des orteils, de la jambe et parfois aussi du dos ou du cou ¹⁶⁶.

La nycturie, témoin d'une atteinte du système nerveux autonome, associée à la dysurie, rend les réveils nocturnes assez gênants pour les patients. ¹⁶⁷⁻¹⁶⁹.

Les malades se plaignent souvent de symptômes sensitifs, tels que douleurs, paresthésies ou sensations désagréables ^{164, 167, 169}, probablement en relation avec des altérations du seuil douloureux liées à la maladie ¹⁷⁰.

Effets des médicaments dopaminergiques

Les médicaments dopaminergiques peuvent avoir un effet insomniant, du fait de leur action sur le système dopaminergique méso-limbique et méso-cortical. En effet, ce système intervient dans la modulation de l'excitabilité thalamo-corticale, et donc, dans la modulation des transitions veille-sommeil¹⁷¹. Les inhibiteurs de la mono-amino-oxydase B (comme la sélégiline et la rasagiline), chimiquement proches des amphétamines, peuvent provoquer une insomnie du fait de leurs effets noradrénergiques¹⁷¹. D'un autre côté, les agents dopaminergiques, en soulageant les symptômes moteurs ou le syndrome des jambes sans repos pendant les heures nocturnes, peuvent avoir un effet bénéfique dans la stabilisation du sommeil¹⁷², mêmes si ces effets n'ont pas été démontrés à la polysomnographie¹⁴⁸.

Les troubles du contrôle des impulsions, caractérisés par des comportements compulsifs d'addiction (hypersexualité, jeux d'argent pathologiques, achats compulsifs, utilisation non finalisée et démontage/remontage d'appareils électroniques ou *punding*), liés à une stimulation de la voie méso-limbique par les agonistes dopaminergiques, peuvent émerger pendant la nuit, altérant les aspects homéostatiques du sommeil et l'hygiène du sommeil¹².

Aspects liés à l'homéostasie et à l'hygiène du sommeil

Du fait d'une fatigue et d'une somnolence diurne liées à la maladie, beaucoup de patients parkinsoniens ont l'habitude de s'allonger et parfois effectuer une sieste pendant la journée. D'autres ont tendance à se coucher tôt et à rester au lit sans dormir. Ces habitudes peuvent, respectivement, réduire l'intensité du processus homéostatique du sommeil nocturne et créer un conditionnement négatif sur le sommeil pendant la nuit¹².

Symptômes d'anxiété et dépressifs

L'anxiété et la dépression s'associent souvent à des difficultés d'endormissement ou rendormissent dans la population générale^{173, 174}, aussi bien que dans la MP¹⁷⁵. Les patients avec MP se plaignant d'une insomnie ont des scores de dépression plus élevés que les sujets contrôle^{158, 176}. L'anxiété peut être aussi exacerbée la nuit par des douleurs et des difficultés à bouger dans le lit¹².

Considérations thérapeutiques

Il n'existe pas de mesures thérapeutiques spécifiques pour l'insomnie dans la MP, la DCL ou l'AMS. En général, le contrôle des symptômes moteurs avec de la lévodopa à libération prolongée avant le coucher et avec des formulations à libération rapide en cas de réveils nocturnes peut soulager les patients.

Si une dépression ou une anxiété sont présentes, un antidépresseur sérotoninergique peut être utile¹².

La stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques dans les cas sévères de MP s'est démontrée efficace dans l'amélioration de l'insomnie liée aux troubles moteurs de la maladie¹⁷⁷.

Altérations du rythme circadien

Les altérations du rythme veille-sommeil retrouvées dans la MP, la DCL et la AMS, comme la réduction de l'efficacité du sommeil, la fragmentation du sommeil nocturne et la somnolence diurne excessive pourraient être au moins en partie expliquées par une dysfonction du circuit contrôlant les rythmes circadiens¹⁷⁸, dans lequel le système dopaminergique est impliqué à différents niveaux¹⁷⁹.

Des fluctuations circadiennes des symptômes et des signes associés à la MP sont bien connus. En effet, l'activité motrice globale, la performance visuelle et la réponse aux médicaments dopaminergiques varient selon le moment de la journée, avec un rythme proche des 24 heures¹⁷⁹.

Une étude récente¹³⁹ a trouvé des taux de mélatonine plasmatiques diminués, avec une altération des variations de sa concentration sur les 24 heures, et des taux de cholestérol élevés dans la MP. La sécrétion de mélatonine et de cortisol étant influencées par l'activité du NSC, leurs niveaux et profils de sécrétion plasmatiques sont des marqueurs du rythme circadien central. Une altération de leur production pourrait donc être l'expression d'un dysfonctionnement de ce noyau hypothalamique. Ces données sont en accord avec la notion que l'hypothalamus est aussi intéressé par le processus neurodégénératif dans la MP^{180, 181}. Cependant, deux études précédentes n'avaient pas retrouvé d'altération spécifique de la sécrétion de mélatonine dans la MP^{182, 183}.

Un tassement de la variation sur les 24 heures de l'expression circadienne des gènes-horloge (*clock genes*) *Bmal1* et *Bmal2*, marqueurs circadiens périphérique mesurés dans les leucocytes sanguins, a aussi été retrouvée chez des patients parkinsoniens^{139, 184, 185}.

La rythme circadien de la température corporelle centrale est altéré dans l'AMS, avec une disparition de la décroissance physiologique pendant le sommeil, témoignant également d'une altération de l'activité du NSC¹⁸⁶.

Les altérations des rythmes circadiens dans les synucléinopathies restent un domaine non suffisamment exploré, qui semblerait prometteur pour la compréhension des interactions entre troubles du sommeil et d'autres aspects de ces maladies.

Trouble du comportement en sommeil paradoxal

Epidémiologie

Le TCSP est une parasomnie caractérisée par la présence de mouvements inappropriés pendant le sommeil. Sa prévalence chez les patients présentant une MP est estimée entre 33 et 46 %^{187, 188}. Dans la DCL, il est estimé que la moitié ou plus des patients présentent un TCSP¹⁸⁹, tandis que sa prévalence dans l'AMS serait d'environ 90%¹¹².

Clinique

Le TCSP se caractérise par la présence de mouvements qui apparaissent pendant le sommeil paradoxal, la phase du sommeil où les rêves sont les plus intenses et animés. Ces mouvements varient de simples secousses d'un ou plusieurs segments corporels, vocalisations, cris, gémissements, grimaces, jusqu'à des comportements complexes, avec souvent une connotation émotionnelle et de violence : ils sont, décrits par les partenaires de lit comme des mises en scène de rêves, avec cris, gémissements, rires, pleurs, gesticulations, coups de poings ou de pieds ou d'autres manifestations¹⁹⁰.

Les manifestations cliniques dans le TCSP idiopathique et dans le TCSP secondaire à une DCL ou une AMS sont similaires^{191, 192}.

Diagnostic

Le diagnostic de TCSP nécessite la réalisation d'une polysomnographie¹⁵⁵.

Trois conditions doivent être satisfaites pour le diagnostic : la première est la présence de sommeil paradoxal sans atonie à l'EMG ; la deuxième est que des comportements moteurs évocateurs du TCSP soient décrits par un partenaire de lit ou bien qu'il soient détectés lors de l'examen polysomnographique ; la troisième est que ces comportements ne soient pas associés à une activité épileptique à l'EEG lors de la polysomnographie¹⁵⁵.

Aspects polysomnographiques

Deux types d'activations musculaires sont détectables à la polysomnographie pendant le sommeil paradoxal chez des sujets avec un TCSP : une activité musculaire « tonique », caractérisée par une augmentation du tonus musculaire de fond au niveau des canaux EMG, non nécessairement associée à des mouvements observables, et une activité « phasique », avec des comportements moteurs bien évidents à la vidéo^{190, 193, 194}.

Dans l'AMS, le TCSP s'accompagne d'anomalies polysomnographiques plus marquées, comme une proportion supérieure de sommeil non-paradoxal sans atonie et un index de mouvements périodiques des membres inférieurs pendant le sommeil (voir infra dans ce chapitre) plus élevé par rapport au RBD secondaire à une MP^{192, 195} ou à un RBD idiopathique¹⁹². Cette association, aussi bien que la prévalence plus élevée de TCSP dans

l'AMS, témoigne probablement d'une atteinte plus marquée des circuits du contrôle moteur dans l'AMS par rapport à la MP ¹⁹².

Physiopathologie

Pendant le sommeil paradoxal, les programmes moteurs conçus par le cortex prémoteur et moteur, en relation avec le contenu onirique, ne sont pas complètement bloqués le long de leurs voies descendantes exécutives. Certains d'entre eux sont, donc, traduits en actions ^{14, 15}.

Thérapeutiques

Très peu de données sont disponibles sur le traitement TCSP dans les synucléinopathies ¹⁹⁶. Le clonazépam, une benzodiazépine, a été le premier traitement historiquement proposé ¹⁹⁷. Il agit en diminuant la quantité de sommeil paradoxal et probablement aussi l'activité motrice phasique en sommeil paradoxal, même si ce dernier effet reste débattu ^{193, 198, 199}. La mélatonine représente une alternative, préférée comme traitement de première intention par certains auteurs du fait d'un meilleur profil de tolérabilité, surtout chez des patients avec troubles cognitifs, troubles respiratoires en sommeil et risques de chutes ²⁰⁰. Ce médicament a démontré un effet dans la diminution de l'activité musculaire tonique du sommeil paradoxal sans atonie ²⁰¹.

Le trouble du comportement en sommeil paradoxal comme marqueur d'évolutivité

Les patients parkinsoniens avec un TCSP ont des caractéristiques cliniques différentes par rapport à ceux qui n'ont pas un TCSP : ils ont plus souvent un phénotype moteur akinéto-rigide et des troubles dysautonomiques, ce qui suggère un degré de neurodégénérescence plus avancé ^{202 295 203 294}. La progression des symptômes et des signes moteurs de la MP est aussi plus rapide chez des patients parkinsoniens ayant un TCSP ²⁰⁴.

Un trouble cognitif mineur a été retrouvé plus fréquemment chez des patients avec un TCSP idiopathique (50% des cas) et dans les patients avec MP plus TCSP (73%) par rapport à des sujets avec MP sans TCSP (11%) ^{205 293}. Dans des études transversales ^{206 23, 207 296} et longitudinales avec un suivi de deux ans de patients parkinsoniens avec et sans TCSP et avec et sans hallucinations visuelles ^{208 297}, il a été documenté que le TCSP était fortement associé à la présence ou le développement d'une dysfonction cognitive et d'hallucinations visuelles, en particulier chez les patients d'âge plus avancé et avec une MP plus sévère.

Le TCSP serait donc probablement un marqueur précoce d'un processus neurodégénératif cérébral ^{14 75, 63 59, 205 293, 209 331, 210 90} et une sorte de « drapeau rouge » de compromission cognitive chez les patients atteints d'une MP ^{13 92, 203 294, 207 296, 208 297} et un prédicteur de la maladie avancée ^{211 438} ou d'évolution plus rapide ²⁰⁴.

Parasomnies du sommeil non-paradoxal (parasomnies d'éveil)

Parasomnies du sommeil non-paradoxal dans les synucléinopathies

Récemment, des parasomnies du sommeil non-paradoxal ont été signalées aussi dans la MP, la DMP et la DCL^{32 268, 33 269, 34 323}, mais pas dans l'AMS. Les comportements moteurs observés à la vidéo-PSG sembleraient proches des comportements observés pendant les réveils confusionnels et le somnambulisme dans la population générale¹⁵⁵.

Cependant, il n'y a pas de description systématique de ces comportements à présent dans la littérature.

Il n'a pas été non plus élucidé si ces phénomènes observés chez les patients avec MP et DCL sont l'expression du même phénomène observé dans la population générale ou bien s'ils sont dus à l'émergence de comportements moteurs liés à un sommeil paradoxal local qui serait « caché » par du sommeil non-paradoxal, selon l'hypothèse du « *covert REM* »²¹², ou bien encore s'ils représentent une entité nosologique différente.

Physiopathologie des parasomnies d'éveil dans la population générale

Les parasomnies du sommeil non-paradoxal dans la population générale comprennent le somnambulisme, les réveils confusionnels et les terreurs nocturnes. Il s'agit vraisemblablement de différentes manifestations phénotypiques d'une même entité nosologique, les troubles d'éveil (« *disorders of arousal* »)¹⁵⁵. Ils débutent typiquement dans l'enfance. Il s'agit de comportements automatiques de complexité variable, associés à un état confusionnel, relative absence de réactivité aux stimuli externes et amnésie de l'épisode¹⁵⁵.

Les comportements moteurs des parasomnies NREM sont déclenchés par des réveils incomplets du sommeil non-paradoxal de stade N3 (ou, plus rarement, N2). A l'EEG de scalp, les épisodes de somnambulisme chez les adultes sont immédiatement précédés par une intensification de l'activité delta (0,5 à 4,5 Hz) pendant environ 20 secondes sur les dérivations centrales et pariétales^{213 542}. Immédiatement après les réveils accompagnés de mouvements à type de somnambulisme, une activité delta (typique du sommeil N3) est aussi retrouvée, mélangée avec de l'activité alpha ou bêta^{214 543}.

Les parasomnies du sommeil non-paradoxal ont été interprétées (sur la base d'études de neuroimagerie fonctionnelle^{215 329} et d'enregistrements EEG intracrâniens^{65 330}) comme une dissociation entre un réveil local des cortex prémoteur et moteur et la persistance de sommeil lent au niveau des cortex associatifs, suggérant un état particulier d'activation cérébrale où la veille se confond avec le sommeil non-paradoxal.

Syndrome « *parasomnia overlap* »

Les patients avec un syndrome « *parasomnia overlap* » présentent des caractéristiques mixtes des parasomnies du sommeil non-paradoxal aussi bien qu'un

TCSP²¹⁶. Ce concept permet de dépasser le concept classique du trouble du contrôle moteur pendant le sommeil comme un phénomène exclusivement lié au sommeil paradoxal, et propose un syndrome plus largement défini par une altération globale du contrôle moteur pendant le sommeil: si ce trouble se manifeste au cours du sommeil non-paradoxal, il en résulte une parasomnie de l'éveil; s'il apparaît au cours du sommeil paradoxal, on parlera d'un épisode de TCSP²¹⁷.

Dans une série de 33 patients consultant un centre spécialisé du sommeil pour des traumatismes liés au sommeil et ayant simultanément un TCSP et une parasomnie NREM à la PSG, aucun patient n'était affecté d'une MP, une DCL ou une AMS²¹⁷. Dans une série de 96 patients avec une MP, un syndrome *parasomnia overlap* n'a été retrouvé que chez un seul patient³³. Ce syndrome a été récemment mis en évidence chez 12/29 patients avec DCL et 4/29 patients avec MP appariés par âge et sexe, suggérant que la présence simultanée d'un TCSP et d'une parasomnie d'éveil pourrait être plus fréquente chez des sujets avec une démence⁵.

Etats dissociés

Status dissociatus

Le *status dissociatus* « état dissocié » est une condition particulière caractérisée par des verbalisations et/ou des comportements simples ou complexes, assez stéréotypés ou répétitifs ou bien qui semblent reproduire des activités de la vie quotidienne et qui émergent d'une structure de sommeil complètement désorganisée. Dans cet état, des éléments comportementaux et polysomnographiques de veille, de sommeil paradoxal et de sommeil non-paradoxal s'entremêlent²¹⁸.

Cette condition a été décrite dans des lésions ponto-mésencéphaliques²¹⁹, dans l'AMS^{216, 220} et, plus récemment, dans la DCL^{5, 143} et chez des sujets âgés en phase de délirium²²¹. Dans l'AMS, ce phénomène a été décrit comme l'évolution d'un TCSP²²⁰.

Agrypnia excitata

Un phénomène similaire, avec un état confusionnel, onirisme et excitation motrice et du système nerveux autonome, a été aussi décrit dans le délirium tremens (syndrome de sevrage alcoolique)²²², l'insomnie fatale familiale (maladie à prions héréditaire avec atteinte prédominante du thalamus)²²³, et la chorée neurofibrillaire de Morvan (une encéphalite autoimmune liée à la présence d'un anticorps contre les canaux potassiques voltage-dépendants)^{224, 225}. Cet état mental et comportemental a été désigné comme *agrypnia excitata* (du grec « sommeil chassé »)²²⁶.

L'*agrypnia excitata* serait plutôt caractérisée, à la PSG, par des transitions continues et bidirectionnelles entre le sommeil paradoxal et la veille et serait l'expression d'un déséquilibre structurel ou fonctionnel du réseau GABAergique thalamo-limbique, qui libérerait l'hypothalamus et le tronc cérébral du contrôle cortico-limbique²²⁴.

Syndrome des jambes sans repos et mouvements périodiques des membres inférieurs

Aspects cliniques

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est un trouble sensitivo-moteur lié au sommeil caractérisé par un besoin irrésistible de bouger les membres (surtout les membres inférieurs), associé à une sensation de gêne profonde au niveau de ces mêmes membres¹⁵⁵.

Epidémiologie

La prévalence du SJSR dans la MP est estimée autour de 11-24% en Europe et aux Etats-Unis^{227, 228} et 3-16% en Asie²²⁷. Il n'y aurait pas de différence significative entre la prévalence du SJSR chez les patients avec MP débutante non traités par médicaments dopaminergiques et la population générale, suggérant plutôt une association fortuite entre ces deux conditions^{229, 230}. D'un autre côté, le SJSR est observé avec une prévalence supérieure chez les patients parkinsoniens par rapport à la population générale dans des séries de patients hospitaliers²²⁷ et chez les patients parkinsoniens en phase avancée de maladie. Un rôle du traitement dopaminergique – et sa durée – a été évoqué pour expliquer cette différence²³¹.

Des conditions à différencier du SJSR sont les crampes, les fluctuations motrices²³² et l'impatience motrice des membres inférieurs²²⁷. L'impatience motrice des membres inférieurs (« *leg motor restlessness* ») est une sensation de besoin de bouger les jambes, qui ne requiert pas les autres trois critères pour le diagnostic de SJSR : survenue au repos, le soir ou la nuit et soulagement par le mouvement²²⁹.

Le SJSR semblerait moins fréquent dans l'AMS et la DCL que dans la MP, même si les données sur ce sujet dans la littérature sont très limitées²²⁸.

Mouvements périodiques des membres inférieurs

Le syndrome des jambes sans repos s'associe dans 90% des cas à des mouvements des membres pendant le sommeil. Il s'agit d'activations musculaires involontaires, isolées ou périodiques, des muscles des membres inférieurs ou supérieurs, au repos. Quand ils surviennent pendant le sommeil non-paradoxal (ils ont tendance à disparaître en sommeil paradoxal), ils provoquent une fragmentation du sommeil responsable d'un sommeil de mauvaise qualité¹⁵⁵.

Les mouvements périodiques des membres (« *Periodic Limb Movements* », PLM) pendant le sommeil sont plus fréquents dans la maladie de Parkinson que dans la population générale, et en particulier chez des patients ne recevant pas de traitement dopaminergique, ce qui suggérerait un rôle de la déplétion dopaminergique dans les PLM survenant dans la MP²³³.

Un index de PLM pendant le sommeil augmenté a aussi été retrouvé dans les cas de TCSP idiopathique qui auraient ensuite développé une MP, ce qui suggère que le PLM peut être un autre signe précurseur de la MP ²³⁴. D'autre part, les patients avec un TCSP associé à une MP avaient un index de PLM plus élevé par rapport aux patients avec MP sans TCSP dans une étude ²¹¹.

Le parkinsonisme, le TCSP et les PLM pourraient être vus comme trois manifestations cliniques d'une altération du contrôle moteur, se manifestant, respectivement, pendant la veille, pendant le sommeil paradoxal ou pendant le sommeil non-paradoxal ²³⁵. Malgré l'hypothèse attrayante d'un mécanisme physiopathologique commun d'une dysfonction dopaminergique expliquant le parkinsonisme, le SJSR et les PLM, les résultats dans la littérature sont contradictoires et le manque de cohérence entre les données fait que le SJSR et le PLM en sommeil ne peuvent pas être considérés à plein titre des troubles du sommeil de la MP ³.

Troubles respiratoires pendant le sommeil

Classification

Des troubles respiratoires pendant le sommeil sont essentiellement dus soit à des obstructions mécaniques complètes ou partielles au niveau des voies aériennes supérieures (trouble respiratoire obstructif), soit à des altérations de la fréquence ou de l'amplitude des mouvements respiratoires due à un dysfonctionnement des centres respiratoires du système nerveux central (trouble respiratoire central), soit à une combinaison de ces deux mécanismes (trouble respiratoire mixte) ¹⁵⁵.

Dans le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives pendant le sommeil, des arrêts ou des réductions du flux aérien oro-nasal se produisent dû à une tendance des voies aériennes supérieures à se collapser pendant le sommeil. Cela dépend d'un déséquilibre entre les facteurs mécaniques et musculaires influençant leur perméabilité et leur compliance et de l'influence d'une pression endothoracique négative lors d'une inspiration. Ces événements provoquent des éveils permettant de rétablir la perméabilité des voies aériennes elles-mêmes, avec pour conséquence une fragmentation et une déstructuration du sommeil.

Maladie de Parkinson

Quatre études récentes ont évalué la prévalence du syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil dans la MP au moyen d'une PSG. La prévalence estimée, définie par un index d'apnées-hypopnées du sommeil par heure (AHI) ≥ 5 a été entre 27.0 et 49.1%, avec une prévalence des formes modérées et sévères (AHI ≥ 15) entre 13.5 et 34.0%. Les apnées et hypopnées se sont avérées pour la majorité obstructives. ^{138, 236-238}. Dans les études avec un groupe témoin, un trouble respiratoire du sommeil est

néanmoins rapporté moins fréquemment chez les patients avec une MP que chez les témoins^{138, 237, 238}. L'impact sur la santé et la qualité de vie d'un trouble respiratoire pendant le sommeil chez des patients avec MP est inconnu²³⁹. Aucune étude jusqu'à présent n'en a évalué les aspects spécifiques chez ces malades. Toutefois, il semblerait que les patients parkinsoniens présentent un index de microéveils associés aux événements respiratoires plus bas et des désaturations oxyhémoglobiniques moins prononcées par rapport aux témoins²³⁸, suggérant des mécanismes physiopathologiques différents des troubles respiratoires pendant le sommeil dans la MP par rapport à la population générale. Cependant, les données de la littérature sont actuellement insuffisantes pour tirer des conclusions définitives sur cette hypothèse²⁴⁰.

Démence à corps de Lewy

Les données dont on dispose sur les troubles respiratoires pendant le sommeil dans la DCL sont très limitées. Deux études polysomnographiques ont retrouvé un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil dans 55 et 34% des patients avec DCL, respectivement^{4, 5}.

Atrophie multisystématisée

Les troubles respiratoires pendant le sommeil sont fréquents dans l'AMS. La dégénérescence intéressant les structures du tronc cérébral contrôlant la respiration, et en particulier le noyau arqué et le complexe pré-Bötzinger bulbaires, expliquerait les apnées centrales et la respiration de Cheyne-Stokes, dus à des altérations, respectivement, de la chemosensibilité à l'hypoxie²⁴¹ et de la rythmogénèse respiratoire²⁴¹. Cependant, comme dans la MP et la DCL, les événements respiratoires hypo-apnéiques en sommeil dans l'AMS sont pour la plupart de nature obstructive, avec une prévalence de 15 à 37%^{6, 112}. La paralysie des muscles des voies aériennes supérieures est probablement un facteur contribuant aux événements obstructifs en sommeil dans cette maladie²⁴².

Le stridor est un troubles respiratoire caractéristique de l'AMS²⁵, observé dans 30 à 42% des patients^{6, 243}. Il s'agit d'un bruit inspiratoire qui témoigne d'une obstruction au niveau de la glotte due soit à une paralysie des muscles crico-aryténoïdiens^{244, 245}, soit à une contraction dystonique des muscles adducteurs des cordes vocales²⁴⁶, avec déficit conséquent d'abduction des cordes vocales.

Hallucinations visuelles

Clinique

Il s'agit de perceptions en l'absence d'objet réel, qui varient entre des images élémentaires (comme des « ombres » de passage) jusqu'à des images complexes bien détaillées (personnes, animaux, objets) ou des scénarios complexes ¹⁰³ insérés dans l'environnement réel correctement perçu par l'individu, qui garde un contenu et un niveau de conscience normaux ¹⁷.

Dans la DMP e de DCL elles sont souvent stéréotypées, de longue durée, accompagnées de délires, et récurrentes.

Les hallucinations visuelles ont été étudiées de façon extensive dans la MP, la DMP e la DCL. En revanche, ce symptôme semblerait inhabituel dans l'AMS, au point qu'il est considéré un symptôme non évocateur de cette maladie ^{25, 247}. A notre connaissance, des hallucinations visuelles ont été signalées dans trois cas seulement d'AMS-P ²⁴⁸, deux desquels avec confirmation anatomo-pathologique du diagnostic ^{248, 249}.

Hallucinations visuelles et altérations du sommeil paradoxal

Les patients parkinsoniens avec des hallucinations visuelles présentent plus fréquemment un dysfonctionnement du sommeil paradoxal comparativement à des patients avec MP non hallucinés, tels que rêves vivides et cauchemars ²⁵⁰, des altérations polysomnographiques (réduction quantitative du sommeil paradoxal et sommeil paradoxal sans atonie) et aux tests de vigilance diurne (endormissements en sommeil paradoxal) ²⁵¹.

Les hallucinations visuelles sont deux fois plus fréquentes chez les patients avec MP et TCSP que chez les patients parkinsoniens sans TCSP ²⁰⁶ et les patients avec un TCSP ont un risque trois fois plus élevé de présenter des hallucinations visuelles au cours de leur maladie ²⁵², suggérant un possible lien entre ce phénomène et la perturbation des circuits de la régulation du sommeil paradoxal.

Hallucinations visuelles et troubles cognitifs

Les hallucinations visuelles sont le symptôme le plus fréquemment associé à une progression de la détérioration cognitive et au développement d'une démence chez des patients avec une MP ²⁵³. Le risque d'hallucinations visuelles dans la DCL est associé à l'âge avancé et au début tardif de la maladie ²⁵⁴.

Elle sont retrouvées chez environ 12% des sujets avec MP, dont 5.5% sans démence, ni dépression associées ^{255, 256} et jusqu'à 80% des patients avec DCL ¹⁰³. Les hallucinations visuelles s'associent à des performances altérées dans les domaines exécutifs, visuo-constructifs et visuo-spatiaux ²⁰⁷ et avec des anomalies structurelles et fonctionnelles dans les lobes frontal, temporal, le thalamus et le PPN ^{257, 258}.

Physiopathologie

Différents modèles physiopathologiques sur les hallucinations visuelles de la MP et de la DCL ont été proposés.

L'hypothèse de l'intrusion du rêve (*dream intrusion hypothesis*) postule que les images hallucinatoires sont générées par des intrusions de sommeil paradoxal (caractérisé par une activité mentale oniroïde et non-focalisée²⁵⁹) dans la veille^{2, 260}. Le dysfonctionnement des circuits régulateurs du sommeil du tronc cérébral impliqués dans les transitions veille-sommeil et entre sommeil non-paradoxal et sommeil paradoxal dû à l'atteinte dégénérative, expliquerait ces intrusions. Un déficit cholinergique, intéressant également les circuits régulateurs du sommeil (au niveau du PPN et du noyau basal de Meynert) a été évoqué dans ce modèle²⁶¹.

Un autre facteur impliqué dans la phénoménologie des hallucinations visuelles serait un déficit dans l'épreuve de réalité (*reality monitoring*), les sujets présentant des hallucinations ayant du mal à identifier la source de l'information perceptive^{262, 263}. Il y aurait, donc, un biais dans la discrimination des événements générés à l'intérieur de l'esprit par rapport aux perceptions liées à des stimuli sensoriels provenant de l'environnement extérieur²⁶⁴. L'épreuve de réalité est une fonction cognitive de pertinence des lobes frontaux, et du cortex préfrontal en particulier²⁶⁵. Ces aires cérébrales sont atteintes par la neurodégénérescence de façon plus sévère chez les sujets avec MP ou une DCL présentant des hallucinations par rapport à des sujets parkinsoniens non hallucinés^{264, 266}.

L'importance des déficits dans la perception visuelle et les fonctions attentionnelles dans la pathogénie des hallucinations visuelles a été aussi soulignée dans des modèles complexes, comme le modèle du déficit de la perception et de l'attention²⁶⁷²¹, selon lequel les hallucinations visuelles dépendraient de l'effet synergique d'un déficit attentionnel (dépendant du cortex frontal latéral) et d'anomalies de la perception visuelle le long des voies optiques.

Un modèle plus récent explique les hallucinations sur la base d'une perturbation dans le traitement des informations visuelles au niveau des réseaux attentionnels. Selon ce modèle, l'attention dépend de trois réseaux interconnectés : 1) le réseau attentionnel ventral, qui préside la capacité de focaliser l'attention vers les stimuli pertinents ; 2) le réseau attentionnel dorsal, responsable de la focalisation de l'attention vers l'extérieur ; et 3) le réseau du « *default-mode* », orienté plutôt sur l'introspection²⁶⁸. Dans la MP, une altération fonctionnelle de ces trois réseaux serait due à la neurodégénérescence^{269, 270}. Les hallucinations seraient expliquées par un « excès de confiance » accordé, en cas d'ambiguïté perceptive, au réseau attentionnel ventral et au réseau *default-mode* du fait d'une activation défectueuse du réseau attentionnel dorsal. Cela orienterait l'attention vers des perceptions générées par une réactivation anormale des traces de mémoire plutôt que par des stimuli extérieurs²⁷¹.

Le modèle de l'activation-entrée-modulation (*activation-input-modulation*), construit sur la théorie des états de l'esprit de Hobson^{69 302}, intègre les différents aspects de la perception visuelle, de l'intrusion du rêve et de l'épreuve de réalité²⁷². La première dimension (activation) est représentée par la capacité de traiter l'information, qui dépend de l'intégrité du système réticulo-thalamo-cortical. La deuxième dimension (entrée) fait référence à la sélection de la source d'information: l'environnement extérieur ou le monde intérieur. La modulation intègre l'activation et l'entrée dans le temps. Selon ce modèle, un déséquilibre entre les informations de l'extérieur et les informations intérieures (oniroïdes), en faveur de ces dernières, expliquerait l'intrusion d'images mentales dans la perception de l'espace extérieur. Selon ce modèle, finalement, les hallucinations visuelles seraient l'expression d'un état altéré de conscience dans lequel veille et sommeil s'entremêlent²⁷³.

En général, les hallucinations visuelles dans la MP et la DCL seraient dues à un mécanisme multifactoriel impliquant des altérations de la perception visuelle, des circuits attentionnels, des fonctions exécutives et de la régulation du sommeil¹⁷.

Un dysfonctionnement des processus attentionnels et de la perception visuelle chez les sujets avec un TCSP associé à une MP pourrait prédisposer ces patients aux hallucinations. Cela expliquerait la survenue des hallucinations lors des réveils du sommeil non-paradoxal et lors des moments de somnolence, pendant lesquels un état de vigilance instable se superposerait au dysfonctionnement attentionnel / perceptif²⁷⁴

Somnolence diurne excessive

Aspects épidémiologiques et cliniques

La somnolence diurne excessive se définit comme une tendance à somnoler ou à s'endormir dans des circonstances inopportunes (en lisant, passager d'une voiture, pendant une réunion, au cours des repas...). Ce phénomène a un retentissement important sur la vie familiale, professionnelle ou sociale des patients. On estime que un quart à la moitié des patients atteints d'une synucléinopathie souffrent de somnolence diurne excessive^{9, 162, 163, 275}. Les facteurs de somnolence diurne chez ces patients sont multiples, complexes et imparfaitement connus.

Physiopathologie

Les médicaments dopaminergiques peuvent entraîner une somnolence diurne inappropriée^{276, 277}. Cet effet est plus évident dans l'AMS que dans la MP²⁷⁸. La lévodopa en monothérapie entraîne le risque le plus faible d'attaques de sommeil, alors que la thérapie combinée de lévodopa et agonistes dopaminergiques le plus élevé, probablement en raison d'un profil d'affinité différent pour les récepteurs D1, D2 et D3 de ces médicaments²⁷⁹⁻²⁸¹. La dose équivalente de lévodopa plutôt que les différents

médicaments dopaminergiques administrés serait le facteur prédictif le plus important de cette somnolence ²⁸².

Cependant, la cause de toute somnolence diurne chez les patients avec une synucléinopathie ne se résume pas aux seuls traitements dopaminergiques. En effet, certains patients développent une somnolence avant d'être traités pour leurs symptômes moteurs ou en absence d'un traitement dopaminergique ²⁸³. La somnolence serait même un facteur de risque de développer une MP ²⁸⁴. La somnolence diurne excessive dans les synucléinopathies semblerait représenter une caractéristique intrinsèque à ces maladies ^{275, 283}, s'associant aux stades plus évolués de la maladie ^{285, 286}.

En effet, la perte neuronale et les dépôts de corps de Lewy intéressent la plupart des structures d'éveil : les neurones noradrénergiques du locus coeruleus, sérotoninergiques du raphé, cholinergiques du télencéphale basal ²⁸⁷. Sur ce terrain, d'autres facteurs comme les effets des traitements, la fragmentation du sommeil par un inconfort nocturne ou d'autres troubles du sommeil ^{162, 167, 288} peuvent ultérieurement aggraver ce symptôme.

La somnolence dans la MP et la DCL se manifeste parfois avec des vraies « attaques de sommeil », soit des endormissements soudains et parfois imprévus, évoquant un syndrome narcoleptique ^{131, 289, 290}. Au cours de la maladie, une diminution progressive, du nombre de neurones à hypocrétine de l'hypothalamus, comme dans la narcolepsie primaire, a été observée dans la MP par des études anatomo-pathologiques ^{128, 129}. Cependant, des résultats controversés ont été retrouvés par rapport au dosage de l'hypocrétine dans le liquide céphalo-rachidien ^{130, 132, 291, 292} et des endormissements en sommeil paradoxal (élément cardinal de la narcolepsie) ont été inconstamment retrouvés ^{131, 293}. Le rôle du système hypocrétinergique reste débattu aussi dans l'AMS : en effet, une perte des neurones hypocrétinergiques a été retrouvée dans des patients avec AMS par rapport à des témoins ²⁹⁴, tandis que la concentration d'hypocrétine dans le liquide céphalo-rachidien de patients avec AMS est retrouvée normale ^{295, 296}. Chez ces patients, des endormissements en sommeil paradoxal ont été aussi inconstamment retrouvés ^{293, 295}.

La préservation relative des neurones hypocrétinergiques dans les synucléinopathies expliquerait pourquoi il est possible d'observer un phénotype narcoleptique chez certains de ces patients, mais pas une cataplexie et seulement inconstamment des endormissements en sommeil paradoxal. A la différence de la narcolepsie, où le tableau clinique est expliqué par une perte sélective de neurones hypocrétinergiques, dans la MP, la DCL et l'AMS la perte neuronale de dopamine et d'autres neuromédiateurs de l'éveil autres que l'hypocrétine, comme la noradrénaline et l'acétylcholine ²⁹⁷, expliqueraient au moins en partie ces différences cliniques avec la narcolepsie ¹³³.

En conclusion, la somnolence diurne excessive dans la MP, la DCL et l'AMS est d'origine multifactorielle, où un rôle prépondérant est joué par la neurodégénérescence intrinsèque à la maladie des structures régulatrices du sommeil. De façon similaire à

l'insomnie, aux hallucinations visuelles et aux parasomnies du sommeil non-paradoxal, elle serait l'expression d'une instabilité des mécanismes à la base des transitions veille-sommeil observée dans ces maladies.

2.4 Les troubles cognitifs

Troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson

Les patients avec MP ont un risque de développer une démence 4 à 6 fois supérieur par rapport à la population générale²⁹⁸. Même si l'intervalle moyen entre le diagnostic de MP et le développement des troubles cognitifs est d'environ 10 ans²⁹⁹, des symptômes cognitifs infra-cliniques peuvent être présents dès les premiers stades de la maladie^{300, 301}.

Les trois phénotypes de la maladie de Parkinson suivant le dysfonctionnement cognitif

Les patients avec MP présentent des profils différents au plan clinique et neuropsychologique, en terme de présentation et progression de la maladie et de dysfonctionnement cognitif³⁰². La base de cette hétérogénéité n'est pas complètement élucidée, mais pourrait être au moins en partie expliquée par les différentes combinaisons, en proportions variables, de la perte de dopamine au niveau des noyaux de la base, du degré et de la distribution topographique de la neurodégénérescence avec corps de Lewy corticaux et sous-corticaux^{303, 304}, de la dégénérescence de type maladie d'Alzheimer³⁰⁵ et du vieillissement cérébral qui se superpose à ce terrain³⁰⁶.

Dans une étude longitudinale sur une large cohorte de patients suivis pendant 20 ans³⁰⁷, trois patterns distincts ont été identifiés: 1) un pattern correspondant au phénotype « classique » de la MP¹²⁵, avec début précoce d'un syndrome parkinsonien et progression clinique généralement lente et apparition tardive des troubles cognitifs, associé à une évolution caudo-rostrale (du tronc cérébral au néocortex) de la neurodégénérescence; 2) un pattern similaire à la démence à corps de Lewy, dominé par un syndrome démentiel associé à une dégénérescence néocorticale avec corps de Lewy diffus; 3) un troisième pattern d'apparition tardive, avec progression rapide et modifications pathologiques limbiques et néocorticales plus importantes.

Symptômes et déficits cognitifs dans la maladie de Parkinson

Dès le début de la maladie dans sa forme « classique », certains patients remarquent des difficultés dans le maintien de l'attention lors de la lecture, au cours des efforts mentaux prolongés, ou lors d'opérations mentales simultanées. Ils se plaignent aussi couramment de difficultés à repérer les mots³⁰⁸ ou de difficultés lors de l'exécution de doubles-tâches, des activités de planification et organisation de la vie quotidienne³⁰⁹. Dans une cohorte de 115 patients avec un diagnostic de MP de novo (âge 66,2 ± 10 ans, durée de la maladie de 18,8 ± 10 mois) asymptomatiques pour des troubles cognitifs, la quasi-totalité des patients parkinsoniens avait des performances inférieures par rapport à des sujets sains dans les tests des fonctions exécutives, près de 50% a montré des déficits

visuo-spatiaux, et 45% des troubles de la mémoire ³⁰⁰. Les performances cognitives diminuaient de manière significative sur les 3 ans successifs, en particulier sur les mesures de la vitesse psychomotrice et l'attention et dans une moindre mesure dans des tests de mémoire, des compétences visuo-spatiales, et des fonctions exécutives ³¹⁰.

Dysfonction fronto-striatale

Les symptômes et les altérations neuropsychologiques de la MP témoignent d'une atteinte de différentes aires associatives du cortex préfrontal strictement interconnectées entre elles par l'intermédiaire de boucles cortico-souscorticales intéressant les noyaux de la base ^{311, 312}. Le syndrome dysexécutif serait donc expliqué par une altération fonctionnelle du lobe frontal secondaire à un dysfonctionnement sous-cortical des circuits des ganglions de la base du fait du déficit dopaminergique dans la voie nigro-striatale ^{313, 314}.

Au début de la maladie, la lévodopa améliore les fonctions exécutives et la mémoire, mais cet effet ne se maintient pas dans les stades intermédiaires de maladie, tandis que, lorsqu'elle est administrée à des patients avancés (chez lesquels la dopamine formée à partir de la lévodopa exogène excède les capacités de métabolisation) elle peut ultérieurement altérer les fonctions de ce circuit fronto-striatal ³¹⁵.

Dysfonction corticale postérieure

De nombreux patients atteints de la MP ont également des altérations neuropathologiques du type de la maladie d'Alzheimer (dégénérescences neurofibrillaires de protéine tau et plaques neuritiques de beta-amyloïde) ^{305, 316, 317}, ce qui expliquerait les troubles de la mémoire dans la MP. Une atrophie de l'hippocampe ^{318, 319} est aussi observée chez des patients avec MP avec troubles cognitifs mineurs et une atrophie aussi du lobe temporal médial est retrouvée chez des patients avec PDD ³¹⁸. Il semblerait y avoir un certain chevauchement entre le processus neurodégénératif qui se produit dans la maladie de Parkinson et celui de la maladie d'Alzheimer, ces processus pathologiques pouvant être même synergiques ^{320, 321}.

Un syndrome cortical postérieur semblerait prédire le développement d'une démence à long terme ³²². Une atrophie corticale intéressant l'hippocampe et le lobe temporal médial (voire du type de la maladie d'Alzheimer) à la résonance magnétique cérébrale, prédirait aussi le développement d'une démence chez des patients avec MP sans détérioration cognitive ³²³, aussi bien qu'un surcharge de beta-amyloïde à la scintigraphie ³²⁴.

Déplétion cholinergique sous-corticale

Une déplétion cholinergique due à la dégénérescence de type corps de Lewy au niveau sous-cortical (noyau basal de Meynert) et de ses projections ascendantes serait responsable d'un dysfonctionnement au niveau des cortex frontal, pariétal et temporal et

de l'amygdale ³²⁵⁻³²⁷.

Dans une étude post-mortem, les patients avec DMP avaient une réduction de l'acétylcholinestérase (enzyme marqueur de l'activité cholinergique) au niveau du cortex temporal. Cette altération était corrélée avec la degré de déplétion neuronale au niveau du noyau basal de Meynert et avec la sévérité du déficit cognitif ³²⁸.

L'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans la MPD et la DCL témoigne indirectement du rôle d'un dysfonctionnement cholinergique dans l'expressivité des troubles cognitifs de cette maladie ¹¹.

Troubles cognitifs dans la démence à corps de Lewy

Les troubles cognitifs de DCL intéressent principalement les fonctions exécutives, les capacités attentionnelles, les fonctions visuo-spatiales et visuo-constructives. Ils ont un décours progressif et s'associent à des hallucinations visuelles précoces et à des fluctuations importantes de l'état cognitif et général ²⁶. Les troubles visuo-constructifs ou visuo-spatiaux précoces sont très évocateurs de DCL, leur absence ayant une valeur prédictive négative de 90% en début d'évolution clinique ¹⁰².

La capacité de mémorisation peut être effectivement altérée du fait de difficultés attentionnelles retentissant sur la qualité de l'encodage et de difficultés de récupération mnésique en lien avec le syndrome dysexécutif, avec un mécanisme sous-cortico-frontal de déficit mnésique ³²⁹.

Si vraisemblablement les mêmes mécanismes sont à la base du syndrome démentiel de la DMP et de la DCL, dans cette dernière, la dégénérescence suit une progression rostro-caudale, de façon antithétique à la MP ⁸⁷, avec une dégénérescence associée à la déposition d'amyloïde intéressant principalement et de façon précoce le néocortex. Cela corrèle probablement avec un dysfonctionnement cognitif précoce et un déclin moteur concomitant ou subséquent en raison de l'atteinte du mésencéphale par la dégénérescence à type corps de Lewy ³³⁰.

Lorsque des dégénérescences neurofibrillaires sont présentes dans le cortex limbique ou le néocortex, la présentation clinique de la DCL peut se confondre avec celle de la maladie d'Alzheimer, la précision du diagnostic clinique étant liée au rapport entre les altérations de type corps de Lewy et celles de type Alzheimer à l'examen pathologique ³³¹.

Troubles cognitifs dans l'atrophie multisystématisée

L'AMS a été longtemps considérée une maladie ne pas touchant aux fonctions cognitives supérieures. En effet, un syndrome démentiel n'est jamais en premier plan ni sévère dans cette maladie ²⁵.

Cependant, plus récemment, des dysfonctions cognitives ont été mises en évidence dans l'AMS. Le profil cognitif caractérisant l'AMS se caractérise par des fonctions cognitives globalement préservées et par une compromission des fonctions exécutives et de l'attention ^{115, 332}, probablement sur la base d'un mécanisme similaire aux troubles fronto-striataux.

2.5 Motricité dans la maladie de Parkinson et dans le trouble du comportement en sommeil paradoxal

Mouvements volontaires dans la maladie de Parkinson

Akinésie et bradykinésie

L'akinésie et la bradykinésie, voire une difficulté, respectivement, dans l'initiation et l'exécution des mouvements volontaires, sont dues à une hyperactivité du système de sortie des noyaux de la base. Ce système, représenté par le complexe GPi/SNr, exerce une action inhibitrice sur la voie thalamo-corticale facilitatrice sur le cortex moteur, avec un résultat net inhibiteur sur l'activité motrice contrôlée par le cortex cérébral⁹¹.

Fluctuations motrices

Les patients affectés d'une MP en phase avancée sous dopathérapie présentent des fluctuations motrices caractérisées par l'alternance d'un état moteur qui se rapproche de la normalité (état de « on ») avec un état akinétique parfois très sévère et très invalidant (état de « off »). L'état de « off » dépend d'une réduction de la durée de l'effet de chaque prise de lévodopa et témoigne d'un phénomène d'épuisement de fin de dose dopaminergique⁹⁰.

Amélioration de la motricité lors du TCSP

Aspects cliniques et vidéo-polysomnographiques

Pendant les comportements moteurs liés au TCSP, il est possible d'observer, chez ces mêmes patients, une « disparition » de l'akinésie et de la bradykinésie²⁰. Cochen-De Cock et al.²⁰ ont comparé trois types de phénomènes moteurs (la parole, les mouvements des membres et du cou, l'expression faciale) pendant les épisodes caractérisant le TCSP par rapport à l'état de veille en conditions de « on » et de « off », sur la base d'un questionnaire proposé aux partenaires de lit de patients avec un TCSP secondaire à une MP. Tous les 53 partenaires de lit interrogés ont retrouvé une amélioration dans au moins un des trois phénomènes moteurs examinés (parole, mouvements, expression faciale) en sommeil par rapport à la veille. Dans ce groupe de patients, on observait une amélioration de la vitesse (87%), de la force (87%) ou de la souplesse (51%) du mouvement lui-même.

Dans la description qualitative des enregistrements vidéo polysomnographiques nocturnes, les auteurs décrivaient les mouvements observés pendant le sommeil paradoxal comme très similaires à ceux observables chez des sujets sains éveillés. Cette description correspond bien à ce qui est observé de façon routinière lors de

l'interprétation des enregistrements polysomnographiques nocturnes chez des patients parkinsoniens avec TCSP.

Aspects pharmacocinétiques des médicaments dopaminergiques

Les caractéristiques des comportements moteurs phasiques du TCSP contrastent nettement avec l'akinésie, la bradykinésie et l'hypertonie musculaire de la maladie de Parkinson. Cette différence est d'autant plus remarquable si l'on considère que, chez les patients parkinsoniens, les taux plasmatiques des médicaments antiparkinsoniens pendant les heures nocturnes sont souvent très faibles, et en tout cas inférieurs aux taux diurnes. En effet, au plan de la pharmacocinétique des médicaments antiparkinsoniens, celle des heures nocturnes est la situation qui se rapproche le plus du « *wearing off* », du fait que la dernière prise médicamenteuse se fait normalement au coucher et que le sommeil paradoxal est concentré surtout à la fin d'une période de sommeil nocturne, voire dans les heures du petit matin.

Les mouvements du TCSP sont d'ailleurs bien plus rapides et violents que ceux observés pendant la veille nocturne et, de façon singulière, il sont marqués par l'absence de tremblements³³³.

Le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson

Le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson a pour but d'améliorer les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson en agissant sur les circuits des noyaux de la base en inactivant des structures hyperactives.

Dans la maladie de Parkinson, une hyperactivité du complexe GPi/SNr et du NST a été retrouvée. Le système GPi/SNr est à la fois sous l'influence excitatrice du NST, dont l'hyperactivité potentialiserait ultérieurement l'hyperactivité du complexe GPi/SNr³³⁴.

L'hyperactivité des sorties des noyaux de la base est responsable de l'inhibition des programmes moteurs corticaux à l'origine de l'akinésie et de la bradykinésie parkinsonienne. En effet, l'étude des modèles animaux de maladie de Parkinson (singes traités avec 1-méthyle 4-phényl 1,2,3,6-tétrahydro pyridine, MPTP) a permis de démontrer qu'une lésion pratiquée soit au niveau du NST, soit du complexe GPi/SNr permettait d'améliorer les symptômes moteurs parkinsoniens³³⁵.

Le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson se fonde sur ce même principe³³⁴.

De nombreuses études ont montré que le NST était la meilleure cible pour améliorer les signes moteurs de la MP. Actuellement, le traitement neurochirurgical le plus souvent pratiqué consiste en l'implantation d'électrodes pour la mise en place d'une stimulation électrique à haute fréquence au niveau des NSTs. La stimulation cérébrale profonde à haute fréquence des NST agit à plusieurs niveaux³³⁶. Au niveau local, cela reproduit les effets d'une lésion, probablement par une inactivation fonctionnelle des

populations neuronales cibles et une modulation de l'hyperactivité des voies de sortie et des aires corticales de projection des ganglions de la base ^{337, 338}. Elle synchronise l'activité de basse fréquence et désynchronise l'activité beta et induit des modifications des concentrations du guanosine monosphate cyclique et du GABA ³³⁹. Elle exerce également des actions à distance par une modulation de différents circuits à projection ascendante et descendante ³³⁹.

Noyaux sous thalamiques et sommeil dans la maladie de Parkinson

Interconnexions des ganglions de la base avec le noyau pedunculo-pontin

De nombreuses interconnexions anatomo-fonctionnelles existent entre les ganglions de la base et le PPN, faisant partie, avec le noyau subcoeruleus, de l'aire « *REM-on* » ¹⁵.

Le PPN est d'ailleurs impliqué dans le contrôle du mouvement, représentant aussi la « région locomotrice mésencéphalique ».

Des connexions bidirectionnelles directes existent entre le NST et le PPN, faisant envisager un rôle primaire du NST dans les influences réciproques des ganglions de la base avec le réseau régulateur du sommeil et, donc, probablement dans le contrôle des mouvements pendant le sommeil et la veille ³⁴⁰.

Effets de la stimulation cérébrale profonde des noyaux sous thalamiques sur le sommeil

La mise en place d'une stimulation cérébrale profonde au niveau des NSTs chez des patients avec MP provoque des effets sur le sommeil confirmés par différentes études. L'existence d'un lien fonctionnel possible entre les circuits moteurs des ganglions de la base et les circuits de la régulation du sommeil nous encourage à choisir d'explorer l'activité électrique des NSTs pendant le sommeil afin de mieux comprendre certains aspects de la régulation des mouvements volontaire et des comportements moteurs du TCSP dans la MP.

L'effet de la SCP serait d'améliorer la qualité subjective du sommeil et son efficacité, de diminuer le temps éveillé lors de la période de sommeil et d'améliorer la mobilité des patients lors de la période nocturne ¹⁴⁹⁻¹⁵⁴. La SCP des NSTs augmente aussi le temps total de sommeil, sans modifier de manière préférentielle le pourcentage de sommeil paradoxal ou de sommeil non-paradoxal ^{150, 154}.

Aucun effet significatif n'a été retrouvé sur l'activité EMG phasique ni sur les comportements moteurs caractérisant le TCSP, qui persistent même après la mise en place de la stimulation à haute fréquence du NST ^{149, 150}.

Nous faisons l'hypothèse de l'existence d'une relation de modulation plutôt dans la direction inverse, de l'aire *REM on* vers le NST, pendant les activations musculaires phasiques du TCSP.

Enregistrements de l'activité électrique des NSTs pendant le sommeil

Les données animales démontrent une modulation de l'activité de décharge des neurones des noyaux sous thalamiques pendant le sommeil paradoxal, le sommeil non-paradoxal et la veille. Le pattern de décharge des NSTs pendant le sommeil paradoxal (activité tonique irrégulière) se rapproche plutôt du pattern de décharge de veille que de celui observé en sommeil lent profond (activité « en bursts »), mesuré avec des enregistrements intracellulaires chez le rat³⁴¹.

Plusieurs observations dans la littérature montrent que l'activité électrique des NSTs est aussi modulée pendant les différentes phases du sommeil et pendant la veille chez l'homme^{21, 22} (cfr. ci-dessous).

Une activité électrique paroxystique à 2-3 Hz, similaire aux ondes ponto-geniculo-occipitales (PGO) caractéristiques du sommeil paradoxal chez le chat a également été détectée au niveaux des NSTs par des enregistrements de potentiel de champ local lors du sommeil paradoxal chez des sujets parkinsoniens, suggérant une implication des ces noyaux dans l'activité de sommeil paradoxal⁵⁹.

Etude de l'activité électrique des noyaux sous-thalamiques dans la MP

L'implantation d'électrodes pour le traitement neurochirurgical par SCP chez des patients avec MP permet d'évaluer directement l'activité électrique des circuits des noyaux de la base sous forme de LFPs, qui résultent d'une sommation de l'activité de vastes populations de neurones locaux³⁴².

L'activité électrique oscillatoire des noyaux de la base, y compris des NSTs, peut être regroupée en trois bandes de fréquence d'intérêt : < 8 Hz, 8-30 Hz et 60-90 Hz (gamma). La bande 8-30 Hz est, elle-même, divisée en deux bandes : 8-13 Hz et 14-30 Hz. Cette dernière est aussi nommée « activité bêta des ganglions de la base »³⁴³.

L'activité oscillatoire des ganglions de la base dans la MP en phase « off »

Une synchronisation excessive de l'activité électrique oscillatoire de différentes populations neuronales a été rapportée à plusieurs niveaux du circuit cortico-basal chez des patients avec MP et chez des modèles animaux de maladie de Parkinson³⁴³. Cette synchronisation se traduit par une activité électrique oscillatoire (LFP) dans la bande de fréquence 8-30 Hz^{342, 344}.

Cette activité bêta des ganglions de la base (14-30 Hz) pourrait avoir en particulier une fonction « antikinétique », cliniquement corrélée avec la bradykinésie et la rigidité du syndrome parkinsonien³⁴⁵.

De ce fait, l'enregistrement de LFPs au niveau des NSTs dans la période périopératoire de mise en place d'électrodes intracérébrales chez des patients avec MP

représente un moyen pour évaluer directement l'activité électrique du circuit cortico-basal et ses corrélations avec les signes moteurs de la MP ³⁴⁶.

L'activité oscillatoire des ganglions de la base dans la MP en phase « on »

L'activité à 8-30 Hz des ganglions de la base est inhibée toniquement par les traitements dopaminergiques ³⁴⁷.

Une activité électrique oscillatoire à des fréquences très rapides, 60-90 Hz a aussi été retrouvée chez des patients avec MP sous traitement dopaminergique en phase « on » ^{347, 348}.

L'activité oscillatoire des ganglions de la base dans la MP lors de l'exécution de mouvements volontaires

Des modifications similaires à celles induites par un traitement par lévodopa dans les activités 8-30 Hz et 60-90 Hz des ganglions de la base sont observées lors de l'exécution des mouvements volontaires ou de leur préparation. En particulier, la préparation ou l'exécution d'un mouvement volontaire inhibent de façon phasique l'activité 8-30 Hz des ganglions de la base et augmentent l'activité 60-90 Hz de la phase « on » ^{347, 348}.

L'activité des noyaux sous thalamiques en sommeil chez des patients avec MP

Il a été observé par les techniques d'enregistrement électrophysiologiques d'activités unitaires que les patterns de décharge des neurones des NSTs variaient selon l'état comportemental de veille ou de sommeil chez des patients avec MP. Pendant un état comportemental de sommeil (polysomnographie non réalisée), les neurones du NST déchargent selon un patron d'activation en « bursts phasiques » du même type que celui enregistré lorsque les patients, éveillés, se trouvent en état de « on » et différente du patron de décharge observé en état de « off » ²¹. Ce résultat préliminaire permet de faire l'hypothèse que le sommeil module l'activité électrique du système des ganglions de la base et que cet effet aurait une correspondance avec l'amélioration de l'hypertonie et l'akinésie du syndrome parkinsonien.

Plus récemment, cette hypothèse a été évaluée par une étude pilote sur 10 patients couplant l'enregistrement de potentiels de champ local des NSTs avec une polysomnographie nocturne ²². Les auteurs ont analysé l'activité électrique des NSTs (LFPs) pendant les différentes phases du sommeil et pendant la veille. Le résultat attendu par les auteurs était de retrouver au niveau de NSTs, lors du sommeil paradoxal, une activité électrique similaire à celle de la veille en condition « on » sur le plan moteur, voire une diminution de l'activité 8-30 Hz et/ou une augmentation de l'activité 60-90 Hz.

En fait, ils ont observé des résultats inverses avec une majoration de l'activité 8-30 Hz lors du sommeil paradoxal, avec une intensité encore supérieure de la puissance

spectrale de cette bande lors des périodes de sommeil paradoxal sans atonie par rapport aux périodes de sommeil paradoxal avec atonie.

Un point important dans cette étude est représenté par l'absence d'événement comportemental pendant le sommeil lors de leurs enregistrements dans ce groupe de patients. En effet, la présence d'un TCSP ne rentrait pas dans les critères de sélection des patients inclus dans cette étude. La présence de sommeil paradoxal sans atonie est un critère nécessaire, mais non suffisant, pour le diagnostic de TCSP. On peut suggérer que l'activité électrique des NSTs pendant le sommeil paradoxal, en accord avec le modèle physiopathologique de l'atonie musculaire du sommeil paradoxal, reflète la mise en jeu de mécanismes de contrôle différents pendant les activations musculaires toniques par rapport à celles phasiques.

A notre connaissance, aucune étude n'a jusqu'à présent évalué l'activité des ganglions de la base lors des activations musculaires phasiques correspondantes aux comportements moteurs du TCSP.

Chapitre III : Résultats

3.1 Article 1 :

Les symptômes d'insomnie dans la maladie de Parkinson:
étude transversale sur la cohorte française DoPaMiP

Insomnia symptoms in Parkinson's disease : insights from a cross-sectional evaluation of the French DoPaMiP cohort

Article soumis à Parkinsonism & Related Disorders en date 8 décembre 2014.

Auteurs

Pietro-Luca Ratti^{1,2,3}, Laurence Nègre-Pagès^{1,4}, Santiago Pérez-Lloret¹, Raffaele Manni⁵
Philippe Damier⁶, François Tison⁷, Alain Destée⁸, and Olivier Rascol^{1,2,9}.

¹ Department of Clinical Pharmacology, Paul Sabatier University and Toulouse University Hospital, Toulouse, France

² INSERM UMR825 Neuroimaging and neurologic diseases, Toulouse, France

³ Sleep and Epilepsy center, Neurocenter of Southern Switzerland, Civic Hospital (EOC) of Lugano, Switzerland

⁴ LN-Pharma, Toulouse, France

⁵ Sleep Medicine and Epilepsy Unit, IRCCS "C. Mondino National Institute of Neurology" Foundation, Pavia, Italy

⁶ Pôle Neurosciences, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Centre d'Investigation Clinique CIC 04, Nantes, France

⁷ Service de Neurologie, Groupe Hospitalier Sud, Hôpital Haut-Lévêque, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, France

⁸ Service de Neurologie et pathologie du mouvement, Pôle de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, France

⁹ Centre d'Investigation Clinique CIC 9302, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

Contexte et justification scientifique de l'étude

Dans la MP, la prévalence des symptômes d'insomnie se situe entre le 27% et le 80%^{1, 156-161}, selon la définition et les méthodes employées.

L'insomnie dans la MP est multifactorielle. Différents facteurs liés à la maladie elle-même semblent impliqués dans sa physiopathologie. Les troubles moteurs et non moteurs de la MP, le syndrome des jambes sans repos ou l'impatience motrice nocturne, les effets des médicaments dopaminergiques, une anxiété ou une dépression associées, et/ou une dysrégulation circadienne et de l'homéostasie du sommeil ont été impliqués comme facteurs étiologiques¹². Cependant, aucune étude n'a, jusqu'à présent, évalué la prévalence des symptômes d'insomnie dans une grande cohorte de patients avec MP par rapport à d'autres patients-témoins.

Hypothèse de recherche et résultats attendus

Nous avons fait l'hypothèse dans cette étude que la MP représente elle-même un facteur prédisposant d'insomnie.

Nous nous attendions à ce que la prévalence des symptômes d'insomnie soit plus élevée chez des patients avec MP par rapport à des patients-témoins souffrant d'autres affections médicales générales chroniques.

Objectifs

4. Décrire la prévalence des symptômes d'insomnie chez des patients avec une MP par rapport à un groupe de patients témoins dans une cohorte représentative de la population générale.
5. Décrire la prévalence des symptômes nocturnes et diurnes d'insomnie dans la MP par rapport à un groupe de patients témoins dans cette même cohorte.
6. Établir des corrélations entre les symptômes d'insomnie et des caractéristiques cliniques et démographiques des patients avec MP.

Patients et méthodes

Etude transversale sur une cohorte de 636 patients avec MP provenant de différentes régions françaises (Midi-Pyrénées, Aquitaine, Pays de Loire, Nord-Pas de Calais) évalués en consultations externes par des neurologues libéraux ou travaillant en milieu hospitalier comparés à 143 malades témoins évalués dans les mêmes régions par

des médecins généralistes. Les symptômes d'insomnie ont été évalués par l'échelle Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

Un score global au PSQI >5 définissait la présence de symptômes d'insomnie.

Le test Chi-carré ou le test t de Student ont été employés pour évaluer les différences cliniques et démographiques potentielles entre les groupes et interindividuelles entre les patients avec des symptômes spécifiques d'insomnie et les patients ne pas présentant ces symptômes. Une régression logistique a été utilisée pour l'analyse multivariée.

Résultats

1. La prévalence des symptômes d'insomnie est supérieure chez des patients avec MP par rapport au groupe témoin de patients (63 vs. 45%, $p=0.001$). Le score global au PSQI est aussi plus élevé chez les patients avec MP (7.3 ± 0.2 vs. 5.8 ± 0.3 , $p=0.001$) par rapport aux patients-témoins, ce qui indique une moins bonne qualité subjective du sommeil chez les patients avec MP par rapport aux patients-témoins.
2. La prévalence des symptômes nocturnes d'insomnie était aussi supérieure dans la MP par rapport aux patients témoins (77% vs. 59%, $p=0.001$). L'efficacité subjective du sommeil, la qualité habituelle du sommeil et la performance diurne sont diminuées chez les patients avec MP par rapport aux patients témoins.
3. Le sexe féminin, la durée de la maladie, la présence de dépression et d'anxiété sont des facteurs associés avec la présence d'insomnie chez la MP.

Article original

Les symptômes d'insomnie dans la maladie de Parkinson: étude transversale sur la cohorte française DoPaMiP.

Insomnia symptoms in Parkinson's disease: insights from a cross-sectional evaluation of the French DoPaMiP cohort.

Pietro-Luca Ratti^{1,2,3}, Laurence Nègre-Pagès^{1,4}, Santiago Pérez-Lloret¹, Raffaele Manni⁵
Philippe Damier⁶, François Tison⁷, Alain Destée⁸, and Olivier Rascol^{1,2,9}.

¹ Department of Clinical Pharmacology, Paul Sabatier University and Toulouse University Hospital, Toulouse, France

² INSERM UMR825 Neuroimaging and neurologic diseases, Toulouse, France

³ Sleep and Epilepsy center, Neurocenter of Southern Switzerland, Civic Hospital (EOC) of Lugano, Switzerland

⁴ LN-Pharma, Toulouse, France

⁵ Sleep Medicine and Epilepsy Unit, IRCCS "C. Mondino National Institute of Neurology" Foundation, Pavia, Italy

⁶ Pôle Neurosciences, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Centre d'Investigation Clinique CIC 04, Nantes, France

⁷ Service de Neurologie, Groupe Hospitalier Sud, Hôpital Haut-Lévêque, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, France

⁸ Service de Neurologie et pathologie du mouvement, Pôle de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, France

⁹ Centre d'Investigation Clinique CIC 9302, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

Abstract

Background: Only few studies specifically focused on the prevalence of insomnia symptoms in patients with Parkinson's disease (PD), with estimates varying between 27% and 80%.

Our aim is to describe prevalence and features of insomnia symptoms in patients with PD.

Methods: Cross-sectional analysis of 636 adult PD patients compared to 143 non-PD patients with other general comorbidities. Insomnia symptoms and other sleep features were assessed by the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), a global score > 5 defining insomnia. The Chi-square test or the Student's t-test were used to assess the potential clinical and demographic differences between groups and between PD patients with vs. without insomnia. Logistic regression analysis was employed to test multivariate effects.

Results: Insomnia symptoms were higher in PD patients compared to control patients (63 vs. 45%, p=0.001). Female gender, duration of PD, presence of depression and anxiety were associated with the presence of insomnia in PD. Subjective sleep efficiency, habitual sleep quality and daytime dysfunction, but not sleep latency, were reduced in PD patients compared to controls.

Conclusions: Insomnia symptoms were more frequently observed in PD than in control patients. Insomnia might represent a co-morbid condition in PD.

Introduction

Parkinson's disease (PD) patients frequently report poor sleep [1, 2]. Several studies in the literature have evaluated sleep quality in PD [3-16], yet only few of them specifically focused on the prevalence of insomnia symptoms [4-6, 9, 13, 17, 18]. The definitions and assessment methods of insomnia symptoms in PD in the different studies result in prevalence estimates ranging from 27% to 80%. According to the International Classification of Sleep Disorders, "insomnia disorder" defines the persistence of difficulty with sleep initiation, consolidation, or quality in an individual who has adequate circumstances and opportunity for sleep, resulting in general sleep dissatisfaction [19-22].

The aim of this study was to evaluate the prevalence of insomnia symptoms in patients with PD compared to a population of control patients affected with other medical conditions, by mean of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). As secondary outcomes, we looked for potential relationships between insomnia symptoms and demographic and illness-related features.

Patients and methods

Study characteristics and sample

This study constitute a cross-sectional analysis of the baseline evaluation of 683 adult PD patients recruited in the prospective COPARK cohort between 2004 and 2010, compared to 177 sex-and age-matched control patients recruited during the same period.

PD subjects were selected from consecutive referrals to neurologists working in four different French regions (Midi-Pyrénées, Aquitaine, Pays de Loire and Nord-Pas de Calais), in private or academic environment and regardless from their specific expertise in movement disorders.

PD diagnosis was confirmed according to the UK PD Society Brain Bank criteria [23]. Exclusion criteria were secondary or atypical parkinsonism, a Mini-Mental State Examination (MMSE) score below 24, presence of deep brain stimulation or treatment with apomorphine pump or intrajejunal levodopa infusion, or comorbidity with potentially life-threatening medical conditions. Control subjects, age- and sex-matched, were recruited among consecutive patients consulting general practitioners of the same regions for non-neurological conditions, having a MMSE score ≥ 24 and able to fulfil the questionnaires.

The protocol was approved by the local Institutional Review Board and French regulatory authorities, including local ethics committees. The study was undertaken in accordance with Guidelines for Good Epidemiology Practice, the French Association of Epidemiologist (ADELF) recommendations and the Declaration of Helsinki. All patients provided written informed consent.

Patients' assessment

The baseline COPARK evaluation was conducted on the model of a previous cross-sectional study on PD patients living in Midi-Pyrénées, known as the DoPaMiP study [24, 25]. Each PD patient was evaluated with a structured interview encompassing socio-demographic characteristics, medical history and drug treatment. Levodopa daily equivalent dose was calculated as previously described [26]. Medications were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification [27]. A complete clinical examination by a neurologist co-investigator of the COPARK study was then performed, including an evaluation of parkinsonian symptoms and signs at "on" state by mean of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [28] and the Hoehn and Yahr scale [29]. Clinical features thought to be potentially in relation with nocturnal sleep or sleepiness were also explored based on the UPDRS scale in PD patients. Global motor impairment was defined as the sum of UPDRS part II and III (activity of daily living + motor examination, i.e. items 5-31, maximal score = 160). The following additional single items were also considered from UPRDS-IV and I, respectively: dyskinesias (item 32), wearing-off (item 39), intellectual impairment (item 1), thought disorders (item 2), depression (item 3), motivation/initiative (item 4). The patients were considered as suffering from each of these symptoms when scoring ≥ 1 at the corresponding item. Anxiety and depressive symptoms were assessed by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [30, 31]. The presence of such symptoms was confirmed by a sub-score greater than 7 at either HADS-anxiety (HADS-A) or at the HADS-depression (HADS-D) scales, respectively. Chronic pain was assessed according to the International Association for the Study of Pain definition as previously reported [24]. The control patients were assessed by general practitioners with the same principles, except for PD-specific features. Random independent monitoring was performed in 10% of the sample. Missing values or inconsistencies were discussed with investigators. All cases were reviewed for consistency by a PD specialist.

Assessment of insomnia symptoms

Insomnia symptoms and other sleep features were assessed in PD and control patients by the PSQI [32], measuring the global score (cutoff >5) [33] and evaluating nocturnal and daytime dysfunction symptoms from the PSQI components [21]. For the latter, we employed the ≥ 2 cutoff (i.e. at least once a week) at each PSQI component to define the presence of each symptom, as previously reported [7, 12, 32, 34, 35]. We defined “nocturnal symptoms” as the presence of at least one between the PSQI components sleep latency, habitual sleep efficiency, sleep duration or subjective sleep quality (components 2, 4, 3 and 1, respectively).

As secondary objective, the distribution of demographic, general medical, disease-specific and pharmacologic characteristics in PD patients with insomnia (PSQI global score >5) were evaluated compared to PD patients without insomnia among the population of all PD patients.

Statistical analysis

Demographic and clinical characteristics are presented as frequencies, proportions or means \pm standard error of the mean. Bivariate analyses were carried out with Chi-square statistic or Student’s t-test with a level of significance set at 0.05. Multivariate models with PSQI domains scores as dependent variables were constructed by forward logistic regression. Correlates with a significance level were included in the model as explanatory variables (gender, age, PD duration, MMSE, UPDRS I scores, UPDRS II+III sub-score, presence of dyskinesias and/or motor fluctuations, presence of depressive or anxiety symptoms, intake of amantadine, MAO-B inhibitors, anticholinergics or levodopa, levodopa equivalent daily dose, intake of opioids, antidepressants, antiepileptics or anxiolytics). These variables were dichotomized to median values to facilitate the interpretation of the logistic regression models, as has been done in the past [24, 25, 36]. Goodness of fit was explored by the Hosmer & Lemeshow score. Potential interactions and multicollinearity were tested for these models. None was found.

All statistical analysis was performed using SAS statistical software release 9.1 (SAS institute Inc, Cary, NC, USA).

Results

The COPARK database included 860 subjects,(683 PD patients and 177 controls). The present analyses included 636 PD and 143 control patients who completed the PSQI questionnaire. The demographic and clinical features of PD and control patients are shown in table 1. The control patients had the same main demographic characteristics than PD ones except that they were more frequently active workers, had lower anxiety and depressive scores and consumed less antidepressants. They suffered from various co-morbid diseases, including cardiovascular (54.5%), endocrine (50.3%), musculo-skeletal (26.6%), gastroenterological (19.6%), nervous (17.5%), mental (16.8%), genito-urinary (15.4%) or respiratory disorders (9.8%).

Table 2 displays the prevalence of insomnia symptoms in both populations. The prevalence of insomnia symptoms was greater in PD patients compared to the control group.

The factors associated with a pathological score at PSQI (logistic regression) are shown in table 3. Female gender, longer PD duration and greater score of HADS depression and anxiety scores correlated with a pathological PSQI score.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first analysis assessing the prevalence of insomnia symptoms in a large population of PD patients [19-21] and including a comparative group. One strength of our study is that patients were not only included in tertiary academic centers specialized in movement disorders, and are therefore more likely to be generalizable than previous reports. The choice as control group of patients affected by other medical conditions than PD and unselected for sleep complaints is another advantage allowing identifying PD-specific aspects of insomnia. The PSQI questionnaire has a high sensitivity (84%) in identifying poor sleepers among parkinsonian patients [35] and it is considered a standard mean to evaluate insomnia in the general and other populations of patients [20], thus allowing comparisons with a control group. On the other hand, the PSQI lacks precise characterization of the wakefulness correlates of insomnia according to the ICSD-3 definition [21]. It also does not permit discriminating between acute and chronic insomnia [21], as it refers to the previous month only.

We observed a greater prevalence of insomnia symptoms in PD patients compared to non-PD patients (400/636 PD patients and 64/143 control patients, $p=0.001$). The PSQI-estimated prevalence of insomnia symptoms (63%) is close to the figure reported in two previous studies using the same definition in smaller samples [7, 15].

The mean PSQI global score was also higher in PD compared to control patients (7.3 ± 0.2 vs. 5.8 ± 0.3) and this result is in accordance with published reports [7, 10, 12, 35]. The mean PSQI global score of our control group (5.8 ± 0.3) was higher than previously reported in control populations [7, 10, 12, 35], and in particular than in healthy elderly subjects [34]. This is probably explained by the fact that our control group was not composed of simply age- and sex-matched subjects, but it included non-PD patients unselected for sleep complaints but suffering from other disorders making them consulting their GPs. This finding reinforces the notion of an unusually high prevalence of insomnia in PD as opposed to other general medical conditions.

In our study, PD patients with insomnia symptoms (PSQI global score >5) were more frequently females and had higher scores of depressive and anxious symptoms than PD patients without insomnia. These results are consistent with previous reports in smaller surveys [9, 17, 18]. Female gender, anxiety and depression have also been correlated with insomnia in the general population as well [22, 37]. In our population, insomnia was correlated with longer disease duration (>5 years), but not with older age, nor with indicators of disease severity or levodopa equivalent dose, not replicating the result of previous reports [17, 18]. Our findings support the hypothesis that insomnia in PD might be at least partly caused by factors not directly related to motor disability. No associations were found either with other factors such as older age, chronic pain or psychotropic medications. Such negative findings may result from methodological limitations, including insufficient power or too broad pain assessment. Conversely, these negative findings might also support the concept that insomnia in PD is not simply the consequence of the effect of dopaminergic drugs, nocturnal motor or non-motor symptoms (except for depression), such as nocturnal akinesia, difficulties to in bed-turning, muscle cramps, anxiety or panic attacks during "off" phases, nocturia, nightmares, restless legs syndrome or sleep-disordered breathing or dopaminergic treatment in PD patients [38, 39], but rather could be an independent sleep disorder intertwined with PD.

Our data also suggest that insomnia seems to show some peculiar characteristics in PD patients. We found reduced subjective sleep efficiency, sleep quality and daytime function in PD patients compared to controls. These results agree with previous subjective and objective data [7, 12, 35, 40-47].

Reduced subjective sleep efficiency and quality in PD patients could be a consequence of depression or anxiety, as in the general population [22, 48, 49]. On the other hand, causality cannot be inferred from the present data, and the opposite scenario must also be considered, as the presence of insomnia is a strong predictor of the development of depression in the adult general population [37, 50-52]. The subjective perception of reduced sleep efficiency and quality in our patients is in line with the polysomnographic finding of increased night-time awakenings or arousals and increased N1 and N2 sleep [45]. If, according to previous findings in the literature, awakenings and arousals could be provoked by PD-related somatic complaints [8, 16], the subjective sleep quality seems not to be influenced by motor disability [46]. Alternatively, we hypothesize that reduced subjective sleep efficiency and sleep quality in PD patient might result from a heightened cognitive and emotional arousal and learnt maladaptive sleep behaviors, similarly to the psychophysiological phenotype of insomnia disorder [49, 53, 54]. The higher prevalence of anxiety in PD patients with insomnia would be in accordance with this hypothesis. In routine clinical practice, PD patients frequently report to have a daytime nap or go to bed much earlier than their habitual sleep onset time in order to recover from fatigue. This learnt "maladaptive" behavior of PD patients, which tend to spend more time in bed without sleeping, could also explain to some extent reduced sleep efficiency.

Unexpectedly, subjective sleep latency seems not to differ in PD patients compared to control patients. In fact, difficulty in sleep initiation tends to be associated with anxiety symptoms in the general population and PD patients were also more anxious than control patients in our population. One possible explanation can be that in PD a disease- or treatment-related heightened sleep drive, which would also take into account the increased daytime sleepiness [2, 44], could overcome sleep-disturbing factors at sleep onset.

According to Spielman's "3P model", insomnia results from the interaction among predisposing, precipitating and perpetuating factors [55]. The neurodegeneration-related biochemical and network alterations in the sleep-wake regulating areas could represent the predisposing factor to insomnia in parkinsonian patients. Arousal-promoting and hypnogenic circuits in the brainstem and basal forebrain show a mutually inhibitory

activity which underlie the sleep-wake switch ("flip-flop" model) by modulating thalamic activity and cerebral cortex activation. Hypocretinergic/orexinergic afferents from the midlateral hypothalamus stabilize the sleep-wake switch and make transitions between these two behavioral states sharp. Abnormalities in one or more component of this sleep-wake switch could provoke insomnia, from one side, or unintended sleep during daytime, from the other [56]. The neurodegeneration due to PD involves some of the key brainstem structures of the sleep-wake shift even since the premotor and early phase of PD (stages 2 and 3 of the Braak's classification): the reticular formation, the tegmental pedunculopontine nucleus, the raphe nucleus, the coeruleus-subcoeruleus complex and the tuberomammillary nucleus [57-59]. We hypothesize insomnia in parkinsonian patients to be the consequence of functional impairment of the sleep-wake shift due to PD-related degeneration of these brain structures. In particular, animal studies showed that hyperactive, rather than hypoactive, noradrenergic transmission has been observed following substantial (though incomplete) destruction of the locus coeruleus efferent system, due to compensatory responses of monoaminergic systems [60]. Hyperactive noradrenergic function could thus represent one of the neurobiological bases of insomnia in PD. Moreover, pathologic studies in humans have shown a reduction in hypocretin neurons in advanced stages of PD [61, 62], even though the cerebrospinal levels of hypocretin were found normal in patients with PD or other parkinsonisms [63-66]. A functionally impaired hypocretinergic transmission could therefore represent another predisposing factor for insomnia in PD. The hypocretinergic/orexinergic hypothesis can also explain diurnal sleepiness and sleep attacks in these patients [2].

On this "neurobiological diathesis", PD motor and non-motor symptoms or other sleep disorders (like nocturnal restlessness, periodic limb movements, sleep disordered breathing) could act as precipitating or perpetuating insomnia factors.

Conclusion

Insomnia might represent a comorbid sleep disorder with PD, in which the progressive neurodegeneration of brain sleep regulating regions evolving in parallel with disease progression could increasingly imbalance the sleep-wake shift, independently of the motor aspects of PD.

Table 1 : Demographic and clinical characteristics of PD and control patients

	PD (n=636)	Controls (n=143)
Females	269 (42%)	64 (45%)
Age	67.9±0.4	68.8±0.9
Age at the end of studies	18.0±0.2	18.1±0.4
Active worker	64 (10%)	28 (20%)**
PD duration	6.3±0.2	-
Age at PD onset	61.5±0.4	-
MMSE	28.1±0.1	28.9±0.1
Hoehn & Yahr		
.0	5 (1%)	-
1.0	74 (12%)	-
1.5	49 (8%)	-
2.0	257 (41%)	-
2.5	131 (21%)	-
3.0	85 (14%)	-
4.0	22 (4%)	-
5.0	1 (0%)	-
UPDRS I score	2.5±0.1	-
UPDRS II+III score	28.7±0.6	-
Dyskinesias	175 (28%)	-
Fluctuations	221 (35%)	-
HADS depression score	7.9±0.2	6.1±0.3**
HADS anxiety score	5.9±0.2	3.1±0.2**
Levodopa daily equivalent dose	581.9±17.7	-
Antiparkinsonian medications		
Amantadine	62 (10%)	-
MAO-B inhibitors	88 (14%)	-
Antimuscarinic agents	34 (5%)	-
Levodopa	512 (81%)	-
Dopamine agonists	399 (63%)	-
COMT inhibitors	122 (19%)	-
Other medications		
Opioids	39 (6%)	7 (5%)
Antipsychotics [§]	10 (2%)	3 (2%)
Anxiolytic agents	82 (13%)	18 (13%)
Hypnotics	40 (6%)	14 (10%)
Melatonin	0	0
Z-drugs	35 (6%)	12 (9%)
Benzodiazepines	0	2 (1%)
Antidepressants	110 (18%)	13 (9%)*
Imipraminic antidepressants	11 (2%)	3 (2%)
SSRI antidepressant	54 (8%)	9 (6%)
Other antidepressants	45 (7%)	1 (1%)**
Stimulants	3 (0%)	0 (0%)
Antihistaminergics	8 (1%)	7 (5%)**

* p<0.05, ** p<0.01 (Student's t-test or Chi-squared test)

[§]Including levomepromazine, haloperidol and sulpiride in controls and clozapine (8 cases) and risperidone (2 cases) in PD patients.

COMT = Catechol-O-MethylTransferase
HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale
MAO-B = Mono Amine Oxydase B
MMSE = Mini-Mental State Examination
PD = Parkinson's Disease
UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating scale

Table 2 : Prevalence of insomnia symptoms based on the analysis of the PSQI global and component scores.

	PD patients (n=636)	Control patients (n=143)	p
INSOMNIA			
PSQI global score	7.3±0.2	5.8±0.3	0.001
PSQI global score > 5	400 (63%)	64 (45%)	0.001
NOCTURNAL SYMPTOMS OF INSOMNIA			
PSQI Sleep latency ≥2	140 (22%)	40 (28%)	0.2
PSQI Habitual sleep duration ≥2	309 (49%)	57 (40%)	0.06
PSQI Sleep efficiency ≥2	221 (35%)	32 (22%)	0.004
PSQI Subjective sleep quality ≥2	146 (23%)	20 (14%)	0.02
DIURNAL SYMPTOMS			
PSQI daytime dysfunction	160 (25%)	4 (3%)	0.001
Question n.8 : sleepiness	157 (25%)	3 (2%)	0.001
Question n.9 : lack of enthusiasm	131 (21%)	8 (6%)	0.001

Legend:

A PSQI global score >5 is considered pathological in the general population.

“Nocturnal symptoms” refers to the presence of at least one among pathologic PSQI components sleep latency, habitual sleep duration, sleep efficiency or subjective sleep quality.

For each PSQI component (sleep latency, habitual sleep duration, sleep efficiency, subjective sleep quality and daytime dysfunction), a score ≥2 is considered pathological.

PD = Parkinson's Disease

PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index

Table 3 : Factors related to insomnia (PSQI scores > 5).

	PSQI <=5 (n=236)	PSQI >5 (n=400)	Multivariate OR (95% CI)
Females	80 (34%)	189 (47%)**	1.56 (1.09-2.24)
Age > 70 years	118 (50%)	198 (50%)	
Age at study offset > 17 years	105 (45%)	174 (44%)	
Active worker	26 (11%)	37 (9%)	
PD duration > 5 years	99 (42%)	217 (55%)**	1.44 (1.03-2.04)
UPDRS hallucinations ≥ 1	58 (25%)	110 (28%)	
UPDRS apathy ≥ 1	120 (51%)	226 (57%)	
UPDRS II+III score > 26	107 (46%)	205 (52%)	
Levodopa-responsive sub-score > 14	113 (48%)	198 (49%)	
Axial sub-score > 7	107 (46%)	201 (50%)	
Dyskinesias	54 (23%)	120 (30%)	
Wearing-off	69 (30%)	151 (38%)**	-
Levodopa daily equivalent dose > 500 mg	94 (40%)	219 (55%)**	-
Antiparkinsonian medications			
Amantadine	20 (9%)	41 (10%)	
MAO-B Inhibitors	42 (18%)	46 (12%)**	-
Antimuscarinic agents	10 (4%)	24 (6%)	
Levodopa	177 (76%)	334 (84%)**	-
Dopamine agonists	143 (61%)	255 (64%)	
COMT Inhibitors	38 (16%)	84 (21%)	
Other medications			
Opioids	4 (2%)	7 (2%)	
Antipsychotics	4 (2%)	23 (6%)	
Anxiolytics	15 (6%)	67 (17%)	
Hypnotics	2 (1%)	38 (9%)**	-
Melatonin	0	0	
Z-drugs	2 (1)	34 (8%)**	-
Benzodiazepines	0	4 (1%)	
Antidepressants	26 (11%)	113 (22%)**	-
Imipraminics	2 (1%)	38 (10%)	
SSRIs	11 (5%)	43 (11%)*	-
Other ADs	13 (6%)	32 (8%)	
Chronic pain	113 (48%)	240 (60%)	
Respiratory antecedents	13 (6%)	26 (7%)	
MMSE >29	8 (3%)	13 (3%)	
HADS-depression score > 7	84 (36%)	226 (57%)**	2.51 (1.68-3.76)
HADS-anxiety score > 7	43 (18%)	157 (39%)**	1.67 (1.16-2.40)

Legend:

COMT = Catechol-O-MethylTransferase

HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale

MAO-B = Mono Amine Oxydase B

MMSE = Mini-Mental State Examination

PD = Parkinson's Disease

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating scale

The levodopa-responsive sub-score is calculated by the sums of the UPDRS-III items defining "tremor at rest" (item 20), "akinesia" (sum of the score of the items 23, 26 and 31) and "rigidity" (item 22) [24]

The axial sub-score is obtained by the sum of UPDRS-III items "falling" (item 13), "freezing of gait" (item 14) "speech" (item 18), "posture" (item 28) and "postural instability" (item 30) [24]

* = p < 0.05

** = p < 0.01

References

- [1] Trenkwalder C, Högl B. Sleep in Parkinson syndromes. Chapter 15. In: Koller WC, Melamed E, editors. *Handbook of Clinical Neurology Parkinson's disease and related disorders, Part I*. Elsevier, BV; 2007. p. 365-76.
- [2] Arnulf I, Leu S, Oudiette D. Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Current opinion in neurology*. 2008;24:472-7.
- [3] Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998;13:895-9.
- [4] Caap-Ahlgren M, Dehlin O. Insomnia and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. Relationship to health-related quality of life. An interview study of patients living at home. *Arch Gerontol Geriatr*. 2001;32:23-33.
- [5] Oerlemans WG, de Weerd AW. The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community-based survey. *Sleep Med*. 2002;3:147-9.
- [6] Kumar S, Bhatia M, Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;17:775-81.
- [7] Ferreira JJ, Desboeuf K, Galitzky M, Thalamas C, Brefel-Courbon C, Fabre N, et al. Sleep disruption, daytime somnolence and 'sleep attacks' in Parkinson's disease: a clinical survey in PD patients and age-matched healthy volunteers. *Eur J Neurol*. 2006;13:209-14.
- [8] Dhawan V, Dhoat S, Williams AJ, Dimarco A, Pal S, Forbes A, et al. The range and nature of sleep dysfunction in untreated Parkinson's disease (PD). A comparative controlled clinical study using the Parkinson's disease sleep scale and selective polysomnography. *J Neurol Sci*. 2006;248:158-62.
- [9] Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:476-9.
- [10] Boddy F, Rowan EN, Lett D, O'Brien JT, McKeith IG, Burn DJ. Subjectively reported sleep quality and excessive daytime somnolence in Parkinson's disease with and without dementia, dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*. 2007;22:529-35.
- [11] Havlikova E, van Dijk JP, Rosenberger J, Nagyova I, Middel B, Dubayova T, et al. Fatigue in Parkinson's disease is not related to excessive sleepiness or quality of sleep. *J Neurol Sci*. 2008;270:107-13.
- [12] Loo HV, Tan EK. Case-control study of restless legs syndrome and quality of sleep in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2008;266:145-9.
- [13] Verbaan D, van Rooden SM, Visser M, Marinus J, van Hilten JJ. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23:35-41.
- [14] Gama RL, Tavora DG, Bomfim RC, Silva CE, de Bruin VM, de Bruin PF. Sleep disturbances and brain MRI morphometry in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy - a comparative study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010.
- [15] Louter M, Aarden WC, Lion J, Bloem BR, Overeem S. Recognition and diagnosis of sleep disorders in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2012;259:2031-40.
- [16] Zhang L, Dong J, Liu W, Zhang Y. Subjective poor sleep quality in Chinese patients with Parkinson's disease without dementia. *Journal of biomedical research*. 2013;27:291-5.
- [17] Chung S, Bohnen NI, Albin RL, Frey KA, Muller ML, Chervin RD. Insomnia and sleepiness in Parkinson disease: associations with symptoms and comorbidities. *J Clin Sleep Med*. 2013;9:1131-7.
- [18] Kurtis MM, Rodriguez-Blazquez C, Martinez-Martin P, Group E. Relationship between sleep disorders and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:1152-5.
- [19] AASM. *International Classification of Sleep Disorders*, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- [20] Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Lichstein KL, Morin CM. Recommendations for a standard research assessment of insomnia. *Sleep*. 2006;29:1155-73.
- [21] Edinger JD, Bonnet MH, Bootzin RR, Doghramji K, Dorsey CM, Espie CA, et al. Derivation of research diagnostic criteria for insomnia: report of an American Academy of Sleep Medicine Work Group. *Sleep*. 2004;27:1567-96.
- [22] Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002;6:97-111.
- [23] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181-4.
- [24] Negre-Pages L, Rezagui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord*. 2008;23:1361-9.
- [25] Negre-Pages L, Grandjean H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Fourrier A, Lepine JP, et al. Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectional DoPaMiP study. *Mov Disord*. 2010;25:157-66.
- [26] Razmy A, Lang AE, Shapiro CM. Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson disease treated with older (ergot) vs newer (nonergot) dopamine agonists. *Arch Neurol*. 2004;61:97-102.
- [27] (EPHMRA) EPMRA. *Anatomical Classification Guidelines*. Available at: www.ephmra.org.
- [28] Fahn S, Elton RL, Committee UD. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ, USA: Macmillan; 1987. p. 153-64.
- [29] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427-42.
- [30] Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52:69-77.
- [31] Marinus J, Leentjens AF, Visser M, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Evaluation of the hospital anxiety and depression scale in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2002;25:318-24.
- [32] Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28:193-213.
- [33] Backhaus J, Junghanns K, Broocks A, Riemann D, Hohagen F. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *J Psychosom Res*. 2002;53:737-40.
- [34] Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Hoch CC, Yeager AL, Kupfer DJ. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep*. 1991;14:331-8.

- [35] Pal PK, Thennarasu K, Fleming J, Schulzer M, Brown T, Calne SM. Nocturnal sleep disturbances and daytime dysfunction in patients with Parkinson's disease and in their caregivers. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004;10:157-68.
- [36] Perez-Lloret S, Negre-Pages L, Ojero-Senard A, Damier P, Destee A, Tison F, et al. Oro-buccal symptoms (dysphagia, dysarthria, and sialorrhea) in patients with Parkinson's disease: preliminary analysis from the French COPARK cohort. *Eur J Neurol*. 2011;19:28-37.
- [37] Alvaro PK, Roberts RM, Harris JK. A Systematic Review Assessing Bidirectionality between Sleep Disturbances, Anxiety, and Depression. *Sleep*. 2013;36:1059-68.
- [38] Diederich NJ, McIntyre DJ. Sleep disorders in Parkinson's disease: many causes, few therapeutic options. *J Neurol Sci*. 2012;314:12-9.
- [39] Kutscher SJ, Farshidpanah S, Claassen DO. Sleep dysfunction and its management in Parkinson's disease. *Current treatment options in neurology*. 2014;16:304.
- [40] Happe S, Klosch G, Lorenzo J, Kunz D, Penzel T, Roschke J, et al. Perception of sleep: subjective versus objective sleep parameters in patients with Parkinson's disease in comparison with healthy elderly controls. *Sleep perception in Parkinson's disease and controls*. *J Neurol*. 2005;252:936-43.
- [41] Yong MH, Fook-Chong S, Pavanni R, Lim LL, Tan EK. Case control polysomnographic studies of sleep disorders in Parkinson's disease. *PLoS one*. 2011;6:e22511.
- [42] Shpirer I, Miniowitz A, Klein C, Goldstein R, Prokhorov T, Theitler J, et al. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study. *Mov Disord*. 2006;21:1432-8.
- [43] Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord*. 1999;14:922-7.
- [44] Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, Benbir G, Uysal O. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur J Neurol*. 2005;12:199-207.
- [45] Peeraully T, Yong MH, Chokroverty S, Tan EK. Sleep and Parkinson's disease: a review of case-control polysomnography studies. *Mov Disord*. 2012;27:1729-37.
- [46] Louter M, van Sloun RJ, Pevernagie DA, Arends JB, Chuitmans PJ, Bloem BR, et al. Subjectively impaired bed mobility in Parkinson disease affects sleep efficiency. *Sleep Med*. 2013;14:668-74.
- [47] Joy SP, Sinha S, Pal PK, Panda S, Philip M, Taly AB. Alterations in Polysomnographic (PSG) profile in drug-naïve Parkinson's disease. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2014;17:287-91.
- [48] Buysse DJ, Angst J, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep*. 2008;31:473-80.
- [49] Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev*. 2010;14:19-31.
- [50] Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1989;262:1479-84.
- [51] Livingston G, Blizard B, Mann A. Does sleep disturbance predict depression in elderly people? A study in inner London. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 1993;43:445-8.
- [52] Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biological psychiatry*. 1996;39:411-8.
- [53] Perlis ML, Smith MT, Andrews PJ, Orff H, Giles DE. Beta/Gamma EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and good sleeper controls. *Sleep*. 2001;24:110-7.
- [54] Buysse DJ. *Insomnia*. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;309:706-16.
- [55] Yang CM, Spielman AJ, Huang YS. *Insomnia*. *Current treatment options in neurology*. 2005;7:373-86.
- [56] Saper CB. The neurobiology of sleep. *Continuum*. 2013;19:19-31.
- [57] Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*. 2003;24:197-211.
- [58] Del Tredici K, Braak H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27:597-607.
- [59] Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord*. 2012;27:8-30.
- [60] Berridge CW. Noradrenergic modulation of arousal. *Brain research reviews*. 2008;58:1-17.
- [61] Thannickal TC, Lai YY, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain*. 2007;130:1586-95.
- [62] Fronczek R, Overeem S, Lee SY, Hegeman IM, van Pelt J, van Duinen SG, et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain*. 2007;130:1577-85.
- [63] Baumann CR, Dauvilliers Y, Mignot E, Bassetti CL. Normal CSF hypocretin-1 (orexin A) levels in dementia with Lewy bodies associated with excessive daytime sleepiness. *European neurology*. 2004;52:73-6.
- [64] Baumann C, Ferini-Strambi L, Waldvogel D, Werth E, Bassetti CL. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness—a narcolepsy-like disorder? *J Neurol*. 2005;252:139-45.
- [65] Compta Y, Santamaria J, Ratti L, Tolosa E, Iranzo A, Muñoz E, et al. Cerebrospinal hypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia. *Brain*. 2009;132:3308-17.
- [66] Wienecke M, Werth E, Poryazova R, Baumann-Vogel H, Bassetti CL, Weller M, et al. Progressive dopamine and hypocretin deficiencies in Parkinson's disease: is there an impact on sleep and wakefulness? *J Sleep Res*. 2012;21:710-7.

Commentaires sur l'article 1

Ce travail évalue la prévalence des symptômes nocturnes d'insomnie dans la MP utilisant une méthodologie de type cas-témoin sur une large cohorte de patients.

Le choix d'une population de patients atteints d'autres comorbidités générales comme groupe témoin est un atout de ce travail. En effet, ce choix permet de mieux mettre en évidence les aspects de l'insomnie spécifiquement liés à la MP et pas simplement dus à une perturbation de l'état psychologique et général conséquences du statut de malade.

Nous avons montré que les symptômes d'insomnie sont plus fréquents chez des patients avec MP par rapport à d'autres patients témoins.

L'insomnie chez ces patients présente aussi des caractéristiques particulières qui la différencient de l'insomnie dans la population générale. En effet, la latence d'endormissement ne diffère pas entre patients avec MP et patients témoins. De plus, les symptômes d'insomnie ne sont pas non plus en relation avec des aspects moteurs ou non-moteurs particuliers liés à la MP, mais plutôt à la durée de maladie.

Selon le modèle des « 3 P » de Spielman, l'insomnie serait le résultat de l'interaction entre facteurs prédisposant, précipitant et perpétrant^{349 550}. Bien que le design de l'étude ne permette pas de tirer des conclusions physiopathologiques certaines, nos résultats permettent de faire l'hypothèse que l'insomnie pourrait être interprétée comme un trouble du sommeil propre à la MP. L'atteinte neurodégénérative de la MP touchant des structures sous-corticales impliquées dans le contrôle de l'activité veille-sommeil, et dans la physiopathologie des troubles d'anxiété et de l'humeur représenterait un terrain favorable à l'installation de l'insomnie (ou le facteur prédisposant selon le modèle des « 3 P »), sur lequel pourraient se superposer d'autres facteurs précipitants, liés ou pas à la MP elle-même.

3.2 Article 2 :

Parasomnies du sommeil non-paradoxal et paradoxal dans la maladie de Parkinson, la démence associée à la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy

REM and NREM sleep enactment behaviors in patients with Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies

Article publié dans Sleep Medicine 13 (2012) 926-32.

Auteurs

Pietro-Luca Ratti^{1,4,5}, Michele Terzaghi¹, Brigida Minafra², Alessandra Repetto¹, Chiara Pasotti³, Roberta Zangaglia², Claudio Pacchetti², Raffaele Manni¹

¹ Sleep Unit

² Parkinson's Disease and Movement Disorders Unit

³ Laboratory of Neuropsychology

IRCCS "C. Mondino National Institute of Neurology" Foundation, Pavia, Italy

⁴ INSERM U825, Toulouse, France

⁵ Sleep Unit and Reference Centre for Multiple System Atrophy, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

Contexte et justification scientifique de l'étude

Les partenaires de lit des patients avec une MP ou une DCL/DMP rapportent souvent des « rêves en acte » chez leurs conjoints ^{167, 350}. Ces phénomènes sont assez hétérogènes, comme cela a été rapporté lors d'une évaluation vidéo-polysomnographique chez des malades avec une MP ³³: ils ne consistent pas seulement en épisodes comportementaux d'un TCSP. Ils comportent aussi des épisodes comportementaux simples ou complexes à partir d'éveils du sommeil paradoxal ou non-paradoxal, et peuvent être associés chez le même sujet (syndrome « *parasomnia overlap* ») ²¹⁷.

Dans cette étude, nous avons regroupé en 2012 les comportements à expression motrice, simples ou complexes, liés au sommeil observés chez des patients parkinsoniens sous le terme de « *Sleep Enactment Behaviors* » (SEBs), indépendamment de la phase du sommeil à partir de laquelle ils émergent. Pour exigence d'harmonisation avec l'article 3, nous emploierons dorénavant le terme de « comportements parasomniaques » (de l'anglais « *parasomnia behaviors* », suggéré par l'un des rapporteurs et l'éditeur du journal auquel l'article 3 a été soumis. Le terme « comportements parasomniaques » (catégorie phénoménologique et non nosologique) est l'équivalent du terme « SEBs » employé dans l'article 2 et inclurait le TCSP et les autres manifestations motrices et/ou comportementales à partir d'éveils (« *Arousal-related Motor-Behavioral Events* », AMBEs). Ces derniers incluent à la fois les mouvements et les comportements à partir d'éveils du sommeil paradoxal et ceux à partir du sommeil non-paradoxal.

Il a été rapporté dans la littérature que le TCSP représente une sorte de « drapeau rouge » dans le développement de troubles cognitifs dans la MP ^{203, 208}. En revanche, les connaissances sur la fréquence et l'importance biologique des AMBEs, qui jusqu'à ce moment n'avaient été signalés que chez des patients avec MP ³²⁻³⁴, sont très limitées.

Hypothèse de recherche et résultats attendus

Nous avons fait l'hypothèse que les comportements parasomniaques en général (le TCSP et les AMBEs et pas seulement le TCSP) seraient liés à une détérioration cognitive chez des patients atteints d'une maladie dans le spectre de la MP et la DMP/DCL. En comparant la fréquence des comportements parasomniaques dans la MP par rapport à la DMP/DCL, nous nous attendions à ce que ces comportements, et les AMBEs en particulier, soient plus fréquents chez des patients avec une DCL/DMP par rapport à des patients avec une MP sans altération cognitive.

Objectifs

1. Décrire la fréquence des comportements parasomniaques (AMBEs et TCSP) chez des patients avec une DCL/DMP par rapport à des patients avec une MP sans altérations cognitives.
2. Décrire la fréquence des comportements parasomniaques à partir d'éveils (AMBEs) chez des patients avec une DCL/DMP par rapport à des patients avec une MP sans altérations cognitives.
3. Identifier les facteurs démographiques, cliniques et vidéo-polysomnographiques associés aux comportements parasomniaques dans les patients avec MP et DCL/DMP.

Patients et méthodes

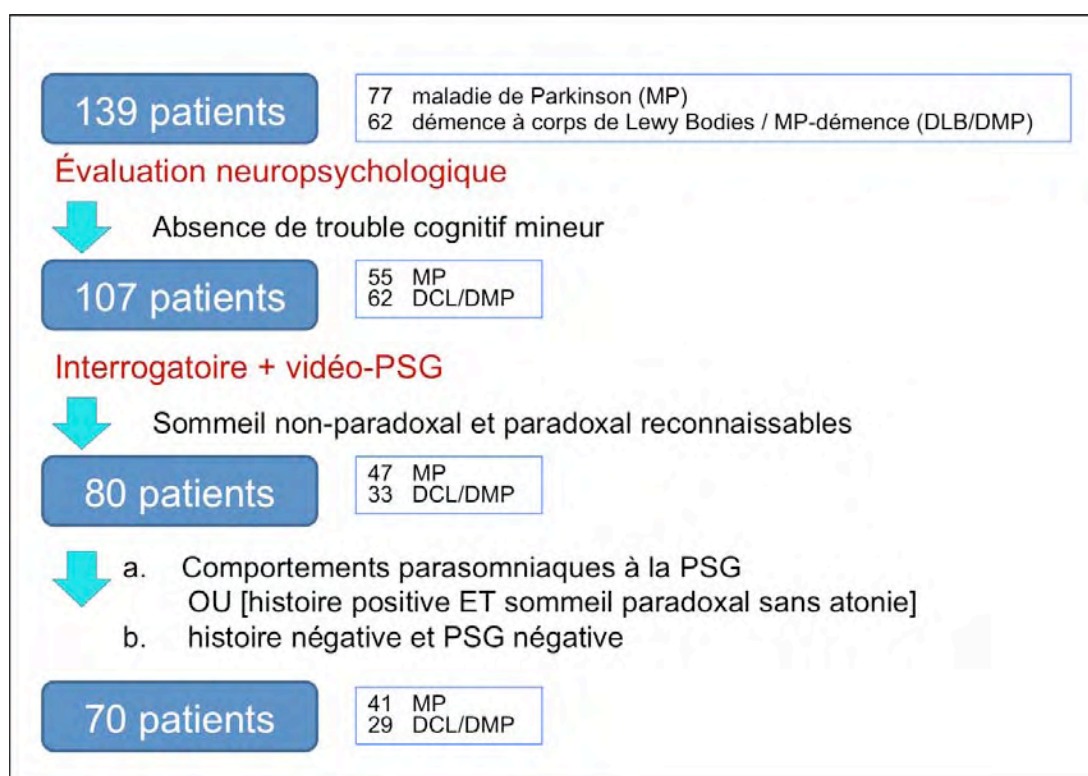
Nous avons étudié 139 patients avec MP, DCL et DMP d'une cohorte prospective de patients évalués auprès de l'Unité du Sommeil de l'Institut Neurologique National « Casimiro Mondino » de Pavie.

Cent-dix-sept patients qui remplissaient les critères soit pour un MP soit de DCL/DMP ont bénéficié d'une polysomnographie nocturne. Afin de permettre des comparaisons claires entre les patients avec ou sans démence, une évaluation neuropsychologique complète a été réalisée et 22 patients avec une MP présentant une dysfonction dans un ou plusieurs domaines cognitifs sans satisfaire aux critères diagnostiques de démence ont été exclus après cette évaluation.

Notre analyse a porté sur soixante-dix sujets (42 hommes) qui présentaient, à la vidéo-PSG, des comportements moteurs liés au sommeil.

La figure 2 résume la sélection des patients en vue de l'analyse.

Figure 2



Résultats

1. Les comportements parasomniaques étaient plus fréquents chez les patients ayant un trouble cognitif (DCL/DMP) que chez les patients avec MP sans troubles cognitifs ($p=0.001$).
2. Les comportements moteurs à partir d'éveils (AMBEs) étaient aussi significativement plus fréquents chez les patients avec démence ($p=0.002$). Le TCSP tendait aussi à être plus fréquent chez des patients avec une DCL/DMP que dans la MP, mais cette différence n'était pas significative dans notre échantillon ($p=0.07$).
3. Le sexe masculin, la présence de somnolence diurne excessive, la sévérité des troubles moteurs et un score bas au test mini-mental state étaient corrélés avec la présence de comportements parasomniaques.



Original Article

REM and NREM sleep enactment behaviors in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies

Pietro-Luca Ratti^{a,d,e}, Michele Terzaghi^a, Brigida Minafra^b, Alessandra Repetto^a, Chiara Pasotti^c, Roberta Zangaglia^b, Claudio Pacchetti^b, Raffaele Manni^{a,*}^a Sleep Unit, IRCCS "C. Mondino National Institute of Neurology" Foundation, Pavia, Italy^b Parkinson's Disease and Movement Disorders Unit, IRCCS "C. Mondino National Institute of Neurology" Foundation, Pavia, Italy^c Laboratory of Neuropsychology, IRCCS "C. Mondino National Institute of Neurology" Foundation, Pavia, Italy^d INSERM U825, Toulouse, France^e Sleep Unit and Reference Centre for Multiple System Atrophy, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 January 2012

Received in revised form 28 March 2012

Accepted 11 April 2012

Available online 15 June 2012

Keywords:

Parkinson's disease
Parkinson's disease dementia
Dementia with Lewy bodies
Parasomnias
REM behavior disorder
NREM parasomnias
Arousal disorders
Sleep enactment

ABSTRACT

Background/objective: Nocturnal sleep enactment behaviors (SEBs) are common in patients affected by Parkinson's disease (PD), dementia associated with Parkinson's disease (PDD), and dementia with Lewy bodies (DLB). We investigated the occurrence and neurobiological significance of abnormal SEBs in the context of PD without cognitive decline compared to PDD/DLB patients.

Methods: We evaluated a sample of 139 patients with PD, PDD, or DLB in a cross-sectional survey. One hundred and seventeen patients showing either no cognitive impairment (PD group) or meeting the diagnostic requirements for dementia (PDD/DLB group) underwent video-polysomnography. Seventy subjects (42 males) in whom a clear-cut diagnosis of abnormal sleep-related motor-behavioral episodes was possible were included in the final analysis.

Results: SEBs consisting of RBD or occurring on arousal from NREM or REM sleep were globally more frequent in the dementia group (PDD/DLB) than in the PD group ($p = 0.001$), the difference being statistically significant for arousal-related episodes ($p = 0.002$), while a trend emerged for RBD ($p = 0.07$). Male sex, daytime sleepiness, higher motor impairment, and lower mini-mental score were significantly more frequent with the occurrence of abnormal sleep-related motor-behavioral episodes.

Conclusion: SEBs in PD, PDD, and DLB may consist of RBD episodes or of arousal-related NREM and REM episodes. These latter are more frequent in patients with PDD/DLB and seem to be mainly related to more advanced stages of disease with a higher degree of cognitive decline.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Nocturnal sleep enactment behaviors (SEBs) are frequently reported by bed partners of patients affected by diseases in the clinical spectrum [1] of Parkinson's disease (PD), dementia associated with PD (PDD), and dementia with Lewy bodies (DLB) [2,3].

We refer to "SEBs" as an anamnestic category of motor or behavioral sleep-related phenomena which proved to be quite heterogeneous events at video-PSG monitoring. They do not merely consist of REM sleep behavior disorder (RBD), but also of arousal-related episodes arising from NREM or REM sleep or coexistence of NREM and REM-related phenomena (overlap syndrome).

* Corresponding author. Address: Sleep Unit, IRCCS "C. Mondino National Institute of Neurology" Foundation, Via Mondino 2, 27100 Pavia, Italy. Tel.: +39 0382380316; fax: +39 0382380286.

E-mail address: raffaele.manni@mondino.it (R. Manni).

RBD is by far the best-characterized parasomnia in patients with synucleinopathies [4]. It features dream-enacting movements and behaviors occurring against the background of a loss of normal skeletal muscle atonia during REM sleep. It is reported, on average, in around 30% [5] and up to 46% [6] of PD patients, 80–95% of patients with multiple system atrophy [7], and 50–80% of those with DLB [8]. Literature data indicate that RBD is associated with, or predicts, the development of cognitive impairment in PD patients [9–11].

Little is known about the occurrence and biological significance of Arousal-related Motor-Behavioral Episodes (AMBEs), which have so far been reported only in PD patients [12,13].

The aim of this study is to investigate patterns of occurrence and the neurobiological significance of the various kinds of SEBs in the context of PD without cognitive decline compared to PDD/DLB patients.

2. Methods

2.1. Setting and patient recruitment

The study was approved by the scientific board of the "Casimiro Mondino National Institute of Neurology" Foundation, Pavia, Italy. Patients were recruited among consecutive referrals to the outpatient clinic at the Parkinson's Disease and Movement Disorders Unit from December 2005 to July 2010.

Patients affected by idiopathic PD diagnosed according to the United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) criteria [14], or fulfilling either the DLB Consortium criteria for probable or possible DLB [15] or the newly-developed consensus criteria for PDD [16], were enrolled in the study after giving their written informed consent to participate (or after their caregiver's consent was given). Exclusion criteria were (1) subjective or caregivers' report of symptoms suggestive of cognitive impairment in the absence of impairment in work or social functioning; (2) deep brain stimulation; (3) comorbidity with epilepsy, diabetes, alcohol abuse, or depression (diagnosed according to the DSM-IV-TR criteria [17]); (5) clinical and instrumental (CT or MRI) evidence of post-traumatic head injuries, infectious processes, tumoral brain lesions, or vascular parkinsonism.

2.2. Clinical and neuropsychological assessment

Patients underwent a clinical interview and neurological examination. Motor features were assessed using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination (UPDRS-III) [18] and the Hoehn & Yahr scale (H&Y) [19]. In patients with motor fluctuations, the UPDRS-III score and H&Y scale were assessed in both the *on* and the *off* phase.

Sleep characteristics were assessed using a semi-structured questionnaire-based interview [20] in the presence of the patient's bed partner: a parasomnia history (including adverse consequences, such as sleep related injury) was systematically elicited. Daytime sleepiness was assessed by means of the standardized Italian version of the Epworth Sleepiness Scale (ESS) [21].

A comprehensive neuropsychological assessment was then performed using the Mini-Mental State Examination (MMSE) and tests evaluating attention, executive functions, verbal fluency, short-term verbal and spatial memory, long-term verbal memory, non-verbal logic, visual search abilities, and visuo-constructional skills [22].

All the subjects were tested during their more alert state (in the case of DLB patients) and during on phases (in the case of PD/PDD subjects with motor fluctuations) by the same investigator (who was always blind to the diagnosis).

The equivalent levodopa daily intake was calculated for each patient [23].

2.3. Sleep monitoring

Each subject underwent a nocturnal in-hospital video-PSG recording (by means of a video-PSG –portable system SD LTM 32 BS, Micromed, Treviso, Italy). After being prepared at the sleep lab by the technicians, the patients slept in a room of the Parkinson's Disease and Movement Disorders Unit under the surveillance of the nursing staff, who were able to provide first line assistance in case of injuries or adverse events.

The PSG montage included: scalp EEG with electrodes positioned at F3;C3;O1;A2 in accordance with the International 10–20 System and referred to a common electrode in Fz; an electrooculogram, surface electromyogram (EMG) of the chin, and EMG of the brachioradial and tibialis muscles bilaterally; measurement

of thoracic respiratory effort (piezoelectric strain gauges); airflow (thermocouples located at the nostrils and mouth); snoring sounds (microphone); and arterial oxygen saturation level (HbSaO₂) (pulse oxymeter with finger probe). Synchronized digital infrared video tracks and ambient sound recordings were obtained in order to perform a simultaneous analysis of PSG track and motor-behavioral activity [10].

The patient's usual sleep and daily living routines, as well as medications, were kept unchanged during the two weeks prior to the clinical and instrumental assessment.

2.4. Sleep scoring

The analysis of the video-PSG recordings was performed by three trained sleep scorers (RM, MT, and PLR) according to standard criteria [24], taking into account previously published recommendations and suggestions for sleep scoring in PD [25] and with the allowance of scoring REM sleep without muscular atonia (RSWA) when other video-PSG features were suggestive of RBD [26]. The three investigators were blind to the patients' clinical features and diagnoses.

Other sleep-related patterns – periodic limb movements (PLMs), alternating limb muscle activation (ALMA), and respiratory events during sleep – were scored according to the standard criteria [24]. Sleep apnea was deemed present if the Apnea/Hypopnea Index (AHI) was greater than five [27]. Respiratory polygraphic data were available in 56 of the 70 subjects, as this investigation was not possible in seven subjects with PDD/DLB and in seven with PD for technical reasons (i.e., the respiratory transducers were either not tolerated by the patients or did not work properly).

2.5. Video-PSG analysis of sleep enactment behaviors

Video-PSG-captured SEBs were classified as NREM sleep- or REM sleep-related. An episode was defined as "NREM sleep-related" if its onset was identifiable within a 30-s epoch of unambiguous NREM sleep preceded by two consecutive 30-s epochs of unambiguous NREM sleep. "REM sleep-related episodes" were defined in the same way, but applying the criteria to REM sleep [10].

Patients with sleep patterns that could not be scored according to conventional stages, or who showed no REM sleep, were excluded from the analysis.

On the basis of the simultaneous analysis of the synchronized audio-visual and PSG signals, we identified the following types of SEBs:

- A. SEBs consisting of typical RBD episodes in that they were characterized by jerky, sometimes violent, non-stereotyped arm or leg movements (gesturing, pointing, kicking, or punching), variably accompanied by shouting, sleep talking, crying and apparently related to the enactment of a dream [27], during REM sleep with patterns of REM sleep without atonia.
- B. SEBs occurring upon arousals from either REM or NREM sleep (Arousal-related Motor-Behavioral Episodes, AMBEs – Fig. 1) with variable clinical manifestations ranging from
 - RBD-mimicking behavioral manifestations, with enacted dreaming to
 - Patterns distinct from RBD, consisting of episodes in which the patients raised their head or trunk, looked perplexed, sometimes confabulated calling unreal people or speaking to them. During the episodes, the patients could engage in inappropriate behaviors such as trying to catch or manipulate nonexistent objects or

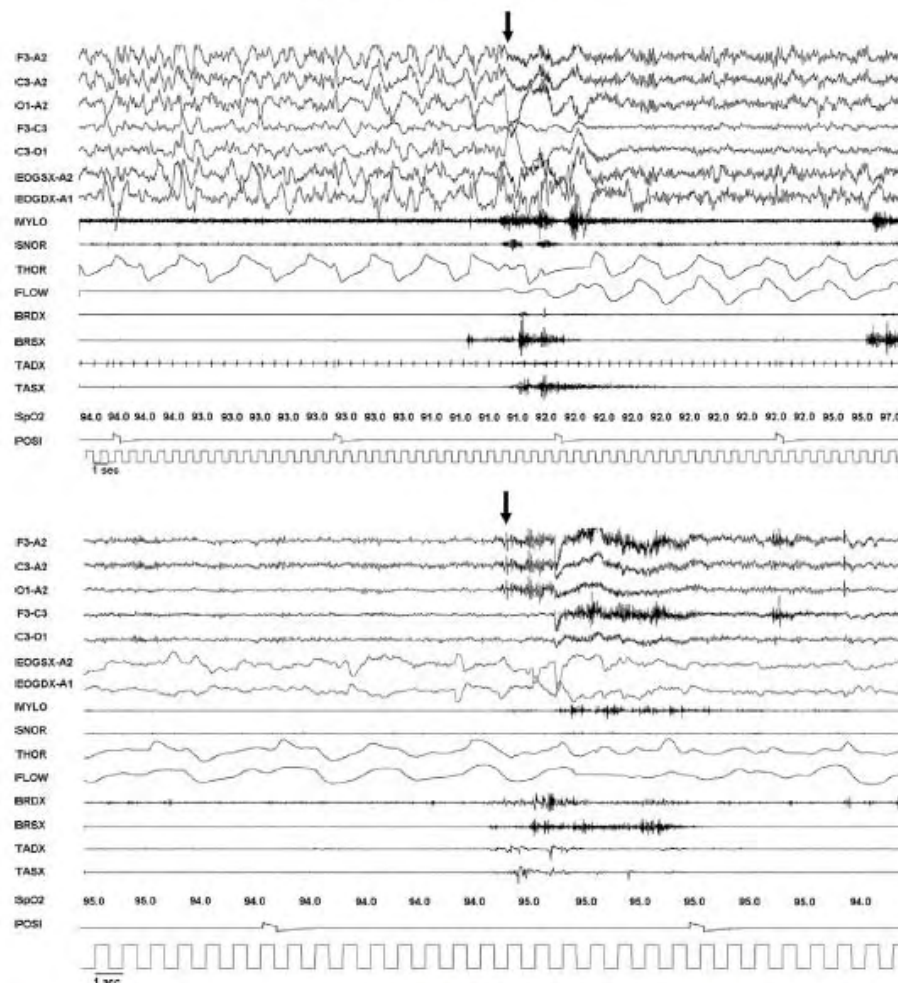


Fig. 1. Polysomnogram illustrating the occurrence of Arousal-related Motor-Behavioral Episodes (AMBEs). Upper Part (60-s epoch): AMBE arising from NREM sleep upon arousal at the end of an obstructive apnea. Black arrow indicates the onset of the clinical manifestation. Lower Part (30-s epoch): AMBE arising upon arousal from REM sleep. Black arrow indicates the onset of the clinical manifestation. EOGSX-A2: left electro-oculogram; EOGDX-A1: right electro-oculogram, MYLO: chin EMG; SNOR: snoring; THOR: thoracic respiratory movements; FLOW: oro-nasal airflow; BRDX: right brachioradialis EMG; BRSX: left brachioradialis EMG; TADX: right anterior tibialis EMG; TASX: left anterior tibialis EMG; SpO₂: arterial oxygen hemoglobin saturation; POSI: body position.

to take off the recording headbox and electrodes. In a few instances, the patients were repeatedly changing their body position, sitting up in the bed and eventually leaving the bed and wandering around.

In all of the instances the patients were amnesic for the episodes on awakening in the morning.

2.6. Patients' sample selection

One hundred thirty-nine subjects (90 males, 49 females, 77 PD, and 62 PDD/DLB) entered the study after giving their written informed consent.

In order to allow clear-cut comparisons between patients with or without dementia, 22 PD patients showing impairment in one

or multiple cognitive domains without meeting the diagnostic criteria for dementia were excluded after neuropsychological assessment.

Thirty seven patients (8 PD and 29 PDD/DLB) were excluded from data analysis after nocturnal video-PSG recording because their sleep patterns could not be adequately scored or because they showed no detectable REM sleep.

Thus, the final analysis included eighty patients (50 men; mean age: 66.6 ± 10 [range 41–87]).

Fifty-two of the 80 patients (65%) reported one or more SEB during the previous three months (55.3% of the PD patients and 78.8% of those with PDD/DLB).

SEBs were captured on video-PSG in six of the 22 (27.2%) patients who did not report these episodes at the clinical interview (two subjects with PD, four with PDD/DLB).

The patients were grouped as follows:

- SEB group (48 subjects), including: (a) video-PSG-captured SEBs, irrespective of the clinical report (39 subjects, five of whom had negative clinical report), or (b) patients with reported SEBs, no clinical manifestations captured at video-PSG, but a pattern characteristic of REM sleep without atonia (nine subjects).
- Control group (22 subjects): patients with neither clinical report of SEBs during the previous three months nor video-PSG detection of SEBs.

- Unclassified (ten subjects, six of whom had PD and four of whom had PDD/DLB): patients with a negative video-PSG at variance with a positive clinical report: these subjects were disregarded as it was not deemed possible in these subjects to diagnose SEBs with a high degree of certainty [10].

Thus, 70 patients (42 males; 41 PD and 29 PDD/DLB) were included in the data analysis (Fig. 2).

The clinical and demographic characteristics of the PD and PDD/DLB groups studied are reported in Table 1.

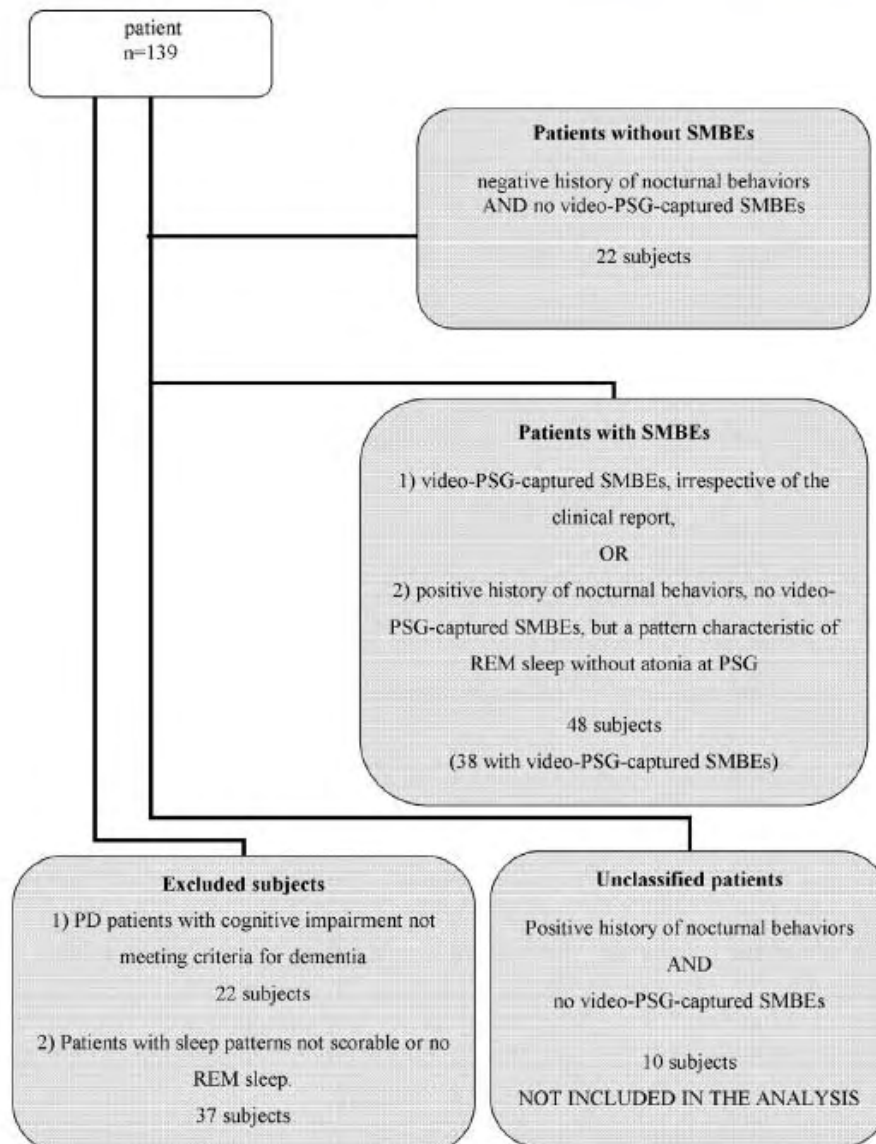


Fig. 2. Patients' sample selection procedure.

Table 1
Demographic, clinical, and sleep features in patients with Parkinson's disease (PD) and in patients with dementia associated with PD/dementia with Lewy bodies (PDD/DLB).

	PD N = 41	PDD/DLB N = 29	p
Demographic features			
Male sex	61.0%	58.6%	0.844
Age (years)	63.6 ± 9.5	72.3 ± 6.8	0.001
Clinical features			
ESS score	5.4 ± 4.9	8.8 ± 4.8	0.095
Disease duration (years)	6.1 ± 6.0	7.3 ± 6.3	0.229
UPDRS-III score	17.9 ± 9.7	35.7 ± 13.7	<0.0001
Hohen & Yahr score	1.8 ± 0.6	2.7 ± 1.0	<0.0001
MMSE score	27.8 ± 1.7	20.3 ± 3.8	<0.0001
Treatment			
L-Dopa (n)	33 (80.5%)	22 (75.9%)	0.769
Dopamine agonists (n)	31 (75.6%)	9 (31.0%)	0.002
L-Dopa daily equivalent dose (mg)	707.1 ± 419.4	375.0 ± 376.7	0.046
GABA-ergic drugs (n)	6 (14.6%)	8 (27.6%)	0.230
Antipsychotics (n)	2 (4.9%)	10 (34.5%)	0.001
Cholinesterase inhibitors (n)	0 (0.0%)	3 (10.3%)	
Antidepressants (n)	3 (7.3%)	3 (10.3%)	0.686
Sleep features			
Presence of RSWA (n)	27 (65.9%)	22 (75.9%)	0.310
Presence of PLMs or ALMAs (n)	16 (39.0%)	12 (41.4%)	0.821
Presence of sleep apnea (n)	6 (14.6%)	2 (6.8%)	0.416
AHI	3.8 ± 9.9	2.8 ± 7.3	0.420
ODI ≥ 4%	3.8 ± 10.0	3.0 ± 7.3	0.188

Italic values indicate statistically significant. ESS: Epworth Sleepiness Scale; UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor evaluation; MMSE: Mini Mental State Examination; RSWA: REM Sleep Without Atonia; AHI: Apnea/Hypopnea Index per hour of sleep; ODI ≥ 4%: Oxygen Desaturation Index per hour of sleep.

The PDD/DLB patients differed significantly from the PD patients in that they were older ($p < 0.001$) and had higher UPDRS-III ($p < 0.001$) and H&Y ($p < 0.001$) scores. As regards medications, fewer patients with PDD/DLB were treated with dopamine agonists ($p < 0.001$) and more were on antipsychotic ($p < 0.001$). Three patients with PDD/DLB were treated with cholinesterase inhibitors at the time of video-PSG recording. No significant differences were detected in the dopamine equivalent dose or in the number of subjects treated with GABAergic medications (clonazepam or gabapentin).

No statistical differences in sex, mean age, mean UPSRS-III and H&Y scores, subjective daytime sleepiness, and drug consumption were found between PDD and DLB subjects in the PDD/DLB group; the only exception was a higher levodopa equivalent dose in the PDD versus the DLB patients (707.1 ± 419.4 vs. 375.0 ± 376.7; $p = 0.046$).

2.7. Statistical analysis

The statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Baltimore).

To test the potential clinical and demographic differences between the diagnostic groups and between subjects with and without SEBs we used either the Chi-square test or the Mann-Whitney test (since the Shapiro-Wilk test showed that the variables were not normally distributed), depending on whether the tested variable was categorical or continuous. The following variables were taken into account: age, sex, disease duration, parkinsonism severity (in patients with motor fluctuations, the UPDRS-III on and H&Y on scores were considered), levodopa equivalent dose and duration of treatment, use of dopamine agonists, antipsychotics, antidepressants, cholinesterase inhibitors, and GABAergic compounds.

Fisher's exact test was used to test for differences between small groups of subjects. The level of significance was set to $p < 0.05$.

We used logistic regression analysis to test multivariate effects (single factors), taking absence/presence of SEBs as the dependent variable and diagnosis (PD vs. PDD/DLB), sex, use of antipsychotics, ESS score, and UPDRS-III score as independent variables. For this purpose the following continuous variables were grouped as categorical [23]:

- parkinsonism severity, coded as: "0" = UPDRS-III score <30, and "1" = UPDRS-III score ≥30;
- daytime sleepiness, coded as: "0" = ESS score <10, and "1" = ESS score ≥10.

3. Results

3.1. Sleep patterns

Patients with PDD/DLB showed patterns of RSWA more frequently than PD patients (75.9% vs. 65.9%), although the difference was not statistically significant.

Patterns of obstructive sleep apnea were found in six patients with PD (14.6%) and in two patients with PDD/DLB (6.8%) ($p = ns$). No significant difference between the two groups was detected in the AHI or in the oxygen desaturation index (ODI).

There emerged a slightly higher prevalence of PLMs and ALMA in patients with PDD/DLB (41.4%) as opposed to PD (39.0%) ($p = ns$). Sleep-related findings are reported in Table 1.

3.2. Sleep-related motor-behavioral episodes

Sleep-related motor-behavioral episodes were observed in 38 of the 70 patients (54.2%), more frequently in those with PDD/DLB (89.7% as a whole; 85.0% PDD, 100% DLB) than in the PD subjects (53.7%; $p = 0.001$), and they consisted of isolated RBD in 26 cases (68.4%), episodes occurring upon arousals from sleep (AMBEs) in six cases (15.8%, half of whom from NREM sleep), and both (i.e., concurrent RBD and AMBEs, in the framework of parasomnia overlap syndrome) in the remaining six cases (15.8%).

RBD showed a trend towards a higher frequency of occurrence in PDD/DLB compared to PD patients (79.3% vs. 36.6%; $p = 0.07$), and AMBEs were significantly more frequent in the PDD/DLB than in the PD group (34.5% vs. 4.9%; $p = 0.002$). Parasomnia overlap syndrome was detected in four patients with PDD/DLB (13.8%) and in two subjects (4.9%) with PD ($p = ns$).

A further analysis, which excluded the patients with parasomnia overlap syndrome, confirmed AMBEs to be more frequent in the PDD/DLB patients than in the PD group ($p = 0.004$).

A detailed analysis of the AMBEs revealed that episodes upon arousal occurred from NREM sleep in 2/5 PDD/DLB patients (40%) and in 1/2 PD patients (50%).

Of the tested demographic, clinical, and video-PSG variables, male sex, ESS score, UPDRS-III score, MMSE score, use of antipsychotics, and the presence of RSWA were found to be significantly associated with the occurrence of SEBs. One subject out of twelve with AMBEs was on an antipsychotic drug (quetiapine). Six subjects (three in the PD and three in the PDD/DLB group) were on antidepressants. Results of the univariate analysis are reported in Table 2.

Table 3 shows the results of the logistic regression model: none of the considered variables was independently associated with the presence of SEBs.

One subject with PD and two subjects with PDD/DLB experienced AMBEs occurring on arousal at the end of an obstructive apneic event.

Periodic limb movements or ALMA patterns were found more frequently in the patients with SEBs than in those without (45.9% vs. 31.8%), but the difference was not statistically significant.

Table 2
Relationship between SEBs and demographic, clinical, and video-polysomnographic variables.

	SEBs		P
	Presence (n = 48)	Absence (n = 22)	
Demographic features			
Male sex	68.8%	40.9%	0.036
Age (years)	67.9 ± 8.3	65.6 ± 11.7	0.378
Clinical features			
ESS score	7.6 ± 5.3	4.6 ± 3.9	0.040
Disease duration (years)	7.1 ± 6.5	5.7 ± 5.1	0.393
UPDRS-III score	28.1 ± 14.5	18.9 ± 12.0	0.010
Hohen & Yahr score	2.25 ± 0.8	1.9 ± 0.8	0.128
MMSE score	23.5 ± 4.7	27.0 ± 3.6	0.018
Treatment			
L-DOPA (n)	36 (75.0%)	19 (86.4%)	0.358
Dopamine agonists (n)	25 (52.1%)	15 (68.2%)	0.298
L-DOPA daily equivalent dose (mg)	634.6 ± 445.8	547.6 ± 327.9	0.401
GABA-ergic drugs (n)	10 (20.8%)	4 (18.2%)	1.000
Antipsychotics (n)	12 (25.0%)	0 (0%)	0.015
Cholinesterase inhibitors (n)	3 (6.3%)	0 (0%)	0.546
Antidepressants (n)	3 (6.3%)	3 (13.6%)	0.369
Sleep features (n)			
Presence of RSWA	44 (91.7%)	6 (27.3%)	<0.00001
Presence of PLMs or ALMA	22 (45.8%)	7 (31.8%)	0.223
Presence of obstructive sleep apnea	5 (10.4%)	3 (13.6%)	0.699
AHI	2.4 ± 6.2	4.1 ± 12.2	0.605
ODI ≥ 4%	2.6 ± 6.4	4.2 ± 11.9	0.723

Italic values indicate statistically significant. ESS: Epworth Sleepiness Scale; UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor evaluation; MMSE: Mini Mental State Examination; RSWA: REM Sleep Without Atonia; AHI: Apnea/Hypopnea Index per hour of sleep; ODI ≥ 4%: Oxygen Desaturation Index per hour of sleep.

Table 3
Logistic regression analysis of SEBs.

Independent variables	Odds ratio	P
Diagnosis (PD vs. PDD/DLB)	1.59	0.18
ESS (<10; ≥10)	1.06	0.234
Antipsychotics	7.02	0.778
UPDRS-III (<30; ≥30)	0.81	0.445
Male sex	1.28	0.08

ESS: Epworth Sleepiness Scale; UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor evaluation.

In no case was an SEB found to occur in close temporal association with a PLM-related arousal (Table 2).

4. Discussion

Our study shows that SEBs occurred more frequently in patients with PDD/DLB than in those with PD, with 68.4% consisting of isolated RBD and 31.6% encompassing SEBs consisting of arousal-related episodes from NREM and REM sleep, i.e., "Arousal-related Motor Behavioral Episodes" (AMBEs).

Both RBD and AMBEs were more frequent in the PDD/DLB than in the PD group ($p = 0.001$), with the difference being statistically significant for AMBEs ($p = 0.002$), while a trend emerged for RBD ($p = 0.07$).

The higher prevalence of SEBs in subjects with cognitive decline and more severe motor impairment is consistent with the hypothesis that the disease evolution plays a role in the pathophysiology of sleep enactment [28].

As regards RBD, it is known that its onset may precede or coincide with the first clinical manifestations of PD or DLB in most

cases [29,30]. It tends to persist during the course of the disease [6], paralleling the cognitive decline, possibly as a consequence of progressing degeneration of the dopaminergic and cholinergic neurons of the brainstem [31].

As far as the neurobiological significance of AMBEs occurring within the PD-DLB spectrum is concerned, it can be hypothesized that a more severe impairment of the brainstem-thalamo-cortical networks, together with neocortical degeneration, predisposes PDD/DLB individuals to these phenomena. Indeed, cognitive impairment – especially involving attention, executive, visual, and visuo-spatial functions – may contribute to a defective attention shift towards the external environment, defective information processing during sleep-wake transitions, and arousal fluctuations [32,33]. The final effect would be persistence of sleep-related mental activity on arousals from sleep, resulting in inappropriate behaviors reminding of NREM parasomnias [34–36]. Interestingly, restoration of a normal sleep pattern and remission of motor-behavioral episodes were documented in a woman with DLB after treatment with the acetylcholinesterase inhibitor rivastigmine [37].

A potential role of iatrogenic factors in the genesis of SEBs in our patient series seems to be very unlikely, since very few patients were treated with drugs known to induce REM and NREM parasomnia. Furthermore, we did not find any significant association with the occurrence of SEBs and use of drugs except for antipsychotics. The possible contributing role of antipsychotics and the ultimate meaning of such an association cannot be clearly elucidated based on our data. Antipsychotics were more frequently prescribed in the PDD/DLB group than in PD. Their use might indicate a more advanced cognitive impairment. On the other hand, these medications could have been given on clinical grounds, in order to treat preexisting nocturnal behaviors.

Comorbid sleep disorders inducing arousal fluctuations, such as PLMs and obstructive sleep apnea, would be expected to facilitate the occurrence of AMBEs by acting on a dysreactive arousal system due to neurodegeneration [10]. In our series, AMBEs occurred on apnea-related arousals in three cases. However, AMBE occurrence was equally distributed among subjects with and without obstructive sleep apnea or PLMs. The following factors prevent us from confirming this hypothesis from our data: (1) the low percentage of subjects with respiratory-related events; (2) the use of thermistors in monitoring respiration during sleep, as this method makes it impossible to score RERAs (Respiratory Effort Related Arousals), which represent subtle sleep disordered breathing events which might trigger AMBEs; and (3) the inclusion in the analysis of the motor-behavioral events of the 14 subjects in whom technical problems prevented the scoring of respiratory events during sleep.

4.1. Concluding remarks

In this study, we found that patients with PD, PDD, and DLB may present sleep enactment behaviors (SEBs) which consist of either RBD events or episodes occurring on arousal from NREM or REM sleep; we called the latter "AMBEs." Only video-PSG monitoring makes it possible to distinguish different kinds of SEBs.

In our series, SEBs were overall more frequent in patients with PDD/DLB than in those with PD. Nevertheless, their presence seems to be a sign of more advanced disease rather than a specific hallmark of dementia.

Literature evidence suggests that RBD probably represents an early marker of a cerebral neurodegenerative process [8,29,30,38,39], a "red flag" of cognitive impairment in patients with PD [12,13,22,40], and a predictor of advanced disease [6].

Our study evokes a possible link between SEBs other than RBD – i.e., AMBEs – and the presence of dementia in patients within the PD-DLB spectrum. We suppose AMBEs, as well, to be phenomena

related to the disease progression and cognitive decline. Longitudinal studies are needed to confirm and further expand their neurobiological significance within the context of the PD-DLB spectrum.

Conflict of interest

The ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest associated with this article can be viewed by clicking on the following link: doi:10.1016/j.sleep.2012.04.015.

Acknowledgements

We thank Dr. Piero Perucca for his invaluable advice on statistical analysis conception.

References

- McKeith IG. Spectrum of Parkinson's disease, Parkinson's dementia, and Lewy body dementia. *Neuro Clin* 2000;18:865–902.
- Trenkwalder C, Högl B. Sleep in Parkinson syndromes [chapter 15]. In: Koller WC, Melamed E, editors. *Handbook of Clinical Neurology Parkinson's disease and related disorders*. Part 1: Elsevier, BV; 2007. p. 365–76.
- Dhawan V, Dhoat S, Williams AJ, Dimarco A, Pal S, Forbes A, et al. The range and nature of sleep dysfunction in untreated Parkinson's disease (PD). A comparative controlled clinical study using the Parkinson's disease sleep scale and selective polysomnography. *J Neurol Sci* 2006;248:158–62.
- Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med Rev* 2009;13:385–401.
- Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompre S, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585–9.
- Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology* 2011;77:1048–54.
- Piazza G, Corsini R, Provini F, Pierangeli G, Martinelli P, Montagna P, et al. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology* 1997;48:1094–7.
- Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007;130:2770–88.
- Poryazova R, Waldvogel D, Bassetti CL. Sleepwalking in patients with Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64:1524–7.
- Manni R, Terzaghi M, Repetto A, Zangaglia R, Pacchetti C. Complex paroxysmal nocturnal behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:985–90.
- Oberholzer M, Poryazova R, Bassetti CL. Sleepwalking in Parkinson's disease: a questionnaire-based survey. *J Neurol* 2011;258:1261–7.
- Vendette M, Gagnon JF, Decary A, Massicotte-Marquez J, Postuma RB, Doyon J, et al. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2007;69:1843–9.
- Sinforiani E, Pacchetti C, Zangaglia R, Pasotti C, Manni R, Nappi G. REM behavior disorder, hallucinations and cognitive impairment in Parkinson's disease: a two-year follow up. *Mov Disord* 2008;23:1441–5.
- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745–52.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863–72.
- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1689–707. quiz 837.
- American Psychiatric Association. DSM-IV-TR: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000 [4th ed., text revision].
- Fahn S, Elton RL, Committee UD. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ, USA: Macmillan; 1987. p. 153–64.
- Stebbins GT, Goetz CG, Carrillo MC, Borgen KJ, Turner DA, Glover GH, et al. Altered cortical visual processing in PD with hallucinations: an fMRI study. *Neurology* 2004;63:1409–16.
- Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, Giorioso M, Cristina S, Terzaghi M, et al. A questionnaire on sleep and mental disorders in Parkinson's disease (QSM/DPD): development and application of a new screening tool. *Funct Neurol* 2004;19:83–99.
- Vetrugno R, D'Angelo R, Cortelli P, Piazzi G, Vignatelli L, Montagna P. Impaired cortical and autonomic arousal during sleep in multiple system atrophy. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2512–8.
- Sinforiani E, Zangaglia R, Manni R, Cristina S, Marchioni E, Nappi G, et al. REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:462–6.
- Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, Mancini F, Marchioni E, Tassorelli C, et al. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:1439–48.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson ALJ, Quan SF, American Psychiatric Association. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- Bliwise DL, Williams ML, Irbe D, Ansari FP, Rye DB. Inter-rater reliability for identification of REM sleep in Parkinson's disease. *Sleep* 2000;23:671–6.
- Compta Y, Iranzo A, Santamaria J, Casamitjana R, Graus F. REM sleep behavior disorder and narcoleptic features in anti-Ma2-associated encephalitis. *Sleep* 2007;30:767–9.
- American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005 [2nd ed.].
- Lim SY, Lang AE. The nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an overview. *Mov Disord* 2010;25(Suppl. 1):S123–30.
- Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *SLEEP* 2002;25:120–38.
- Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572–7.
- Boeve BF. REM sleep behavior disorder: updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:15–54.
- Manford M, Andermann F. Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights. *Brain* 1998;121(Pt. 10):1819–40.
- Koerts J, Borg MA, Meppelink AM, Leenders KL, van Beilen M, van Laar T. Attentional and perceptual impairments in Parkinson's disease with visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:270–4.
- Mahowald MW, Schenck CH. Insights from studying human sleep disorders. *Nature* 2005;437:1279–85.
- Bassetti C, Vella S, Donati F, Wielepp P, Weder B. SPECT during sleepwalking. *Lancet* 2000;356:484–5.
- Terzaghi M, Sartori L, Tassi L, Didato G, Rustioni V, Lo Russo G, et al. Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. *Sleep* 2009;32:409–12.
- Terzaghi M, Rustioni V, Manni R, Pacchetti C, Zangaglia R, Ossola M. Agrypnia excitata with nocturnal confusional behaviors in dementia with Lewy bodies: immediate efficacy of rivastigmine. *Mov Disord* 2010;25(5):647–9.
- Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001;16:622–30.
- Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72:1296–300.
- Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, Dickson DW, Ferman TJ, Benarroch EE, et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or Parkinsonism. *Neurology* 2003;61:40–5.

Commentaires sur l'article 2

Parasomnies du sommeil non-paradoxal et paradoxal dans la maladie de Parkinson, la démence associée à la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy

Dans cette étude, nous avons observé que non seulement les patients avec une MP mais aussi des patients avec une DCL/DMP, présentent des comportements parasomniaques à partir d'éveils du sommeil paradoxal ou non-paradoxal, que nous avons regroupés en « *Arousal-related Motor and Behavioral Events* » (AMBEs).

En particulier, nous avons décrit pour la première fois dans cet article des comportements parasomniaques à partir d'éveils du sommeil NREM chez des patients avec DCL ou DMP.

Dans notre série, les comportements parasomniaques (TCSP et AMBEs) étaient globalement plus fréquents chez les patients atteints de DCL/DMP que chez ceux atteints de la MP. Néanmoins, leur présence semble être un signe de maladie avancée plutôt qu'un indicateur spécifique de démence.

Il a été précédemment suggéré que le TCSP représente probablement un marqueur précoce prédictif d'un processus neurodégénératif cérébral^{14, 63, 205, 209, 210}, un « drapeau rouge » d'atteinte cognitive chez les patients avec MP^{13, 203, 207, 208 297} et un indicateur de maladie avancée²¹¹. Notre étude évoque un lien possible entre les parasomnies autres que le TCSP – c'est-à-dire les AMBEs – et la présence d'une détérioration cognitive plus sévère chez les patients dans le spectre MP-DCL.

3.3 Article 3 :

Caractérisation électro-clinique des comportements parasomniaques NREM dans la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée

Distinctive features of NREM parasomnia behaviors in Parkinson's disease and multiple system atrophy

Article soumis à Plos One le 2 Octobre 2014 accepté avec demande de révision le 3 novembre 2014.

Auteurs

Pietro-Luca Ratti^{1,2,3}, Maria Sierra-Peña⁴, Raffaele Manni⁵, Marion Simonetta-Moreau^{2,4}, Julien Bastin^{6,7}, Harrison Mace⁶, Olivier Rascol^{1,2,8}, Olivier David^{6,7}

¹ Department of Clinical Pharmacology, Toulouse University Hospital and Paul Sabatier University, Toulouse, France

² UMR 825 Brain imaging and neurological dysfunctions, INSERM, Toulouse, France

³ Sleep and Epilepsy center, Neurocenter of Southern Switzerland, Civic Hospital (EOC) of Lugano, Switzerland

⁴ Department of Neurology, Toulouse University Hospital and Paul Sabatier University, Toulouse, France

⁵ Sleep Medicine and Epilepsy unit, C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

⁶ Brain Function & Neuromodulation, Grenoble Institute of Neuroscience, France

⁷ Joseph Fourier University, Grenoble, France

⁸ Reference Centre for Multiple System Atrophy, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

Contexte et justification scientifique de l'étude

La présence de comportements parasomniaques à partir d'éveils du sommeil non-paradoxal ressemblant au somnambulisme ou aux réveils confusionnels de l'enfance n'a été décrite que très récemment dans la MP³²⁻³⁵ et la DCL/DMP³⁶, mais ce phénomène est encore négligé dans les synucléinopathies.

Les comportements parasomniaques NREM dans la MP e la DCL/DMP constituent un groupe hétérogène de comportements accompagnant le sommeil des patients avec une MP, DCL ou AMS. Leurs aspects sémiologiques et électrophysiologiques n'ont pas été élucidés jusqu'à présent.

Hypothèse de recherche et résultats attendus

Parmi des patients demandant une prise en charge médicale pour des « rêves en acte », nous avons cherché à identifier et décrire les caractéristiques cliniques et électroencéphalographiques des comportements parasomniaques NREM dans la MP, la DCL/DMP et l'AMS, au moyen d'une vidéo-PSG nocturne.

Parmi tous les comportements parasomniaques à partir d'éveils (AMBEs) identifiés à la vidéo-PSG, nous nous sommes proposés d'identifier, par l'application de critères stricts de sélection, les comportements parasomniaques uniquement liés au sommeil non-paradoxal en excluant, par exemple, ceux survenant lors de réveils dans des transitions entre sommeil NREM et REM ou vice-versa ou lors d'états intermédiaires entre sommeil NREM et REM (selon l'hypothèse du « *covert REM* »²¹²), situations non détectables à l'analyse visuelle standard de l'enregistrement vidéo-PSG. Pour cela, nous avons dans cette étude 3 utilisé une définition différente par rapport à celle de « AMBEs » utilisée dans l'article 2 pour étudier les comportements parasomniaques à partir d'éveils du sommeil non-paradoxal, où cette distinction entre comportements parasomniaques à partir d'éveils du sommeil paradoxal et non-paradoxal n'avait pas été effectuée. Nous avons indiqué ces comportements parasomniaques à partir d'éveils du sommeil paradoxal, identifiés avec les critères définis dans le paragraphe 3 du chapitre 1 (page 16), comme « *NREM parasomnia behaviors* » ou « *NPBs* ». Les NPBs seraient, donc, un sous-groupe de comportements parasomniaques des AMBEs.

Nous nous sommes focalisés sur les deux minutes immédiatement précédant un réveil du sommeil non-paradoxal, en recherchant une modification synchrone du tracé électroencéphalographique par une analyse temps-fréquence du spectre de l'activité EEG.

Objectifs

3. Décrire les caractéristiques vidéo-polysomnographiques des NPBs dans un groupe de patients avec MP, DCL ou AMS demandant une prise en charge médicale pour des « rêves en acte ».
4. Caractériser le spectre des fréquences à l'EEG de scalp (analyse temps-fréquence) pendant les 2 minutes précédant les réveils du sommeil non-paradoxal accompagnés de NPBs par rapport aux réveils du sommeil non-paradoxal non accompagnés de NPBs.

Patients et méthodes

Trente patients avec une synucléinopathie (10 avec MP, 8 avec DCL/DMP et 12 avec AMS) demandant une prise en charge spécialisée au sein de l'unité Sommeil-Parkinson du CHU de Toulouse pour des « rêves en acte » ont bénéficié d'une vidéo-polysomnographie nocturne.

Parmi les enregistrements vidéo-polysomnographiques, nous avons identifié les tracés de 2 patients avec MP et 2 patients avec AMS (âge 67.0 ± 6.9 ans, 4 hommes) chez lesquels (1) un pattern de sommeil non-paradoxal et paradoxal était identifiable et (2) des NPBs étaient présents.

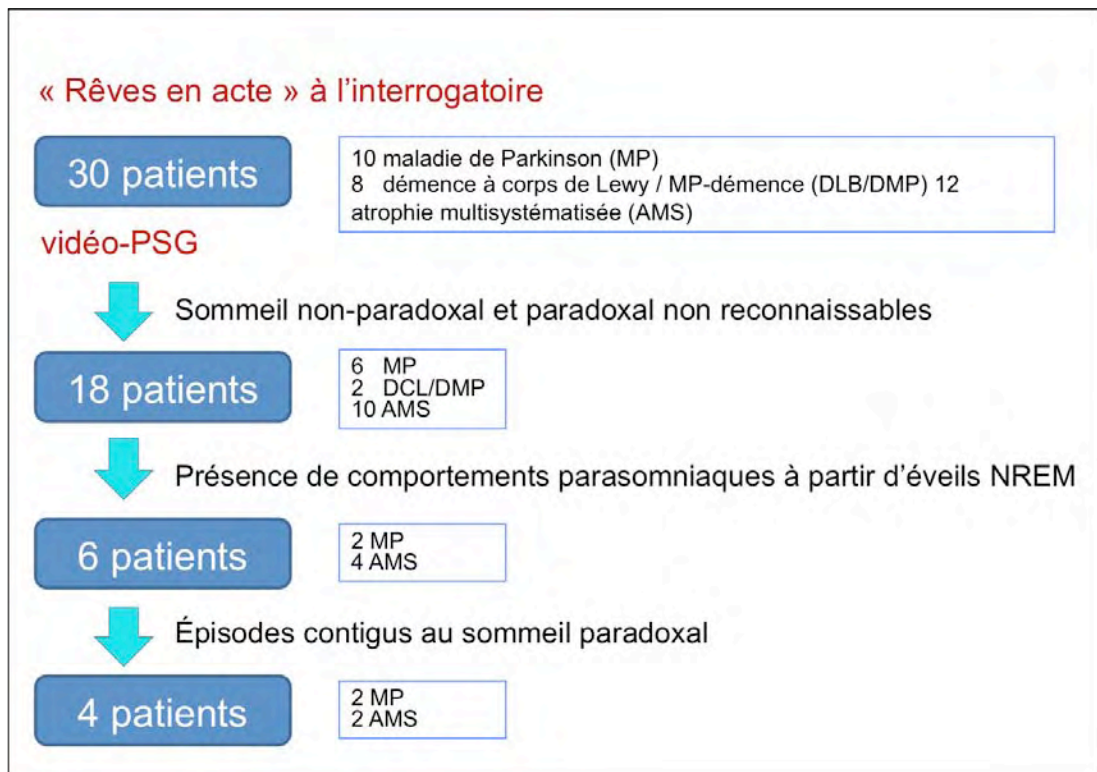
Parmi tous les réveils et microéveils du sommeil non-paradoxal, pour chaque tracé nous avons identifié les « réveils NPB » et les « réveils non-NPB » (c'est-à-dire associés ou pas à des comportements parasomniaques NREM), selon leurs caractéristiques sémiologiques à la vidéo-PSG.

Deux examinateurs indépendants ont ensuite classé les comportements moteurs associés aux NPBs en : (a) « élémentaires » ou (b) « confusionnels ».

Ensuite, pour chaque patient, nous avons extrait un segment EEG autour de chaque réveil ou micro-éveil. Nous avons calculé le spectre EEG en analyse temps-fréquence en utilisant la transformée en ondelettes de Morlet, pour les réveils NPB et les réveils non-NPB. Cette analyse a été effectuée pour les réveils NPB et non-NPB au niveau des dérivations F3, C3, O1, F4, C4, O2, Fz, Cz, Pz. Les spectres normalisés des fréquences EEG ont été comparés entre comportements NPB and non-NPB à l'aide d'un test t de Student sur deux échantillons, basé sur un effet fixe.

Une carte de flux de la procédure de sélection des patients et des tracés vidéo-polysomnographiques est reportée dans la figure 3.

Figure 3



Résultats

1. A l'analyse des vidéos, 19 comportements NPB, 12 élémentaires et 7 confusionnels.
2. L'analyse du spectre relatif des fréquences a démontré une réduction de la puissance spectrale autour de 5-6 Hz au niveau des dérivations frontales et centrales droites débutant environ 40 secondes avant les réveils NPB ($p < 0.01$).

Article original

Distinctive features of parasomnia behaviors on arousal from NREM sleep in Parkinson's disease and multiple system atrophy

Pietro-Luca Ratti^{1,2,3*}, Maria Sierra-Peña⁴, Raffaele Manni⁵, Marion Simonetta-Moreau^{2,4}, Julien Bastin^{6,7}, Harrison Mace⁶, Olivier Rascol^{1,2,8}, Olivier David^{6,7}

¹ Department of Clinical Pharmacology, Toulouse University Hospital and Paul Sabatier University, Toulouse, France

² UMR 825 Brain imaging and neurological dysfunctions, INSERM, Toulouse, France

³ Sleep and Epilepsy center, Neurocenter of Southern Switzerland, Civic Hospital (EOC) of Lugano, Switzerland

⁴ Department of Neurology, Toulouse University Hospital and Paul Sabatier University, Toulouse, France

⁵ Sleep Medicine and Epilepsy unit, C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

⁶ Brain Function & Neuromodulation, Grenoble Institute of Neuroscience, France

⁷ Joseph Fourier University, Grenoble, France

⁸ Reference Centre for Multiple System Atrophy, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

***Corresponding author:**

e-mail: pietroluca.ratti@eoc.ch (PLR)

ABSTRACT

Objective: To characterize parasomnia behaviors on arousal from NREM sleep in Parkinson's Disease (PD) and Multiple System Atrophy (MSA).

Methods: From 30 patients with PD, Dementia with Lewy Bodies/Dementia associated with PD, or MSA undergoing nocturnal video-polysomnography for presumed dream enactment behavior, we were able to select 2 PD and 2 MSA patients featuring NREM Parasomnia Behaviors (NPBs). We identified episodes during which the subjects seemed to enact dreams or presumed dream-like mentation (NPB arousals) versus episodes with physiological movements (no-NPB arousals). A time-frequency analysis (Morlet Wavelet Transform) of the scalp EEG signals around each NPB and no-NPB arousal onset was performed, and the amplitudes of the spectral frequencies were compared between NPB and no-NPB arousals.

Results: 19 NPBs were identified, 12 of which consisting of 'elementary' NPBs while 7 resembling confusional arousals. With quantitative EEG analysis, we found an amplitude reduction in the 5-6 Hz band 40 seconds before NPBs arousal as compared to no-NPB arousals at F4 and C4 derivations ($p < 0.01$).

Conclusions: Many PD and MSA patients feature various NREM sleep-related behaviors, with clinical and electrophysiological differences and similarities with arousal parasomnias in the general population.

Significance: This study help bring to attention an overlooked phenomenon in neurodegenerative diseases.

INTRODUCTION

Patients affected with alpha-synucleinopathies (Parkinson's Disease – PD, Dementia with Lewy Bodies – DLB/Dementia associated with Parkinson's Disease – PDD, or Multiple System Atrophy – MSA) and their bed-partners frequently seek medical attention for “abnormal” sleep-related events that can consist of movements or behaviors of different complexity. Video-polysomnography (PSG) recordings demonstrate that these parasomnia behaviors observed in patients with synucleinopathies (which were elsewhere referred to as “paroxysmal behaviors” [1-3] or “sleep enactment behaviors” [4]) consist of heterogeneous behaviors, encompassing REM behavior disorder (RBD) as well as Arousal-related Motor-Behavioral Episodes (AMBEs) emerging at arousal from NREM or REM sleep [1-4]. In all of these parasomnia behaviors, the patients seem to act out a dream (as in the case for RBD or pseudo-RBD [1,5]) or a dream-like mentation occurring in intermediate states between sleep and wakefulness [1,2,6,7]. The occurrence of NREM parasomnias resembling sleepwalking or confusional arousals has only been recently reported in PD and DLB/PDD [1,8-10], but it represents a still overlooked phenomenon in alpha-synucleinopathies. Moreover, a well-defined clinical and electrophysiological characterization is still lacking. This preliminary study is aimed at further characterizing NREM Parasomnia Behaviors (NPBs) in alpha-synucleinopathies through a video-PSG analysis of highly selected events and a quantitative EEG correlate using a Morlet Wavelet Transform method.

METHODS

Setting and patients' selection

Thirty consecutive patients with an alpha-synucleinopathy (10 idiopathic PD not treated with deep brain stimulation, 8 probable or possible PDD or DLB, and 12 probable or possible MSA [11-14]) were referred to the third-level Sleep laboratory for Movement Disorders of Toulouse University Hospital between January 2010 and December 2011. These patients' report of dream enactment behaviors (“rêves agis”) was confirmed by a bed-partner and not yet investigated by means of PSG; all of the subjects underwent a video-PSG between June 2010 and December 2011. A retrospective analysis of their video-PSG recordings was then performed.

Motor impairment was assessed by the Unified Parkinson's Disease Rating Scale – part III [11] or by the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale – part II [15] in PD, DLB/PDD and in MSA patients, respectively. All of the patients were examined for their sleep complaints by a neurologist expert in sleep medicine (PLR). The Epworth Sleepiness Scale [16] was also administered. Deep brain stimulation was an exclusion criterion for this study.

Ethics statement

All patients gave written informed consent after full explanation of the procedure. This study was approved by the ethics committee and review board of Toulouse University Hospital (authorization n. 36-0414).

Video-polysomnography

Subjects underwent a full-night video-PSG recording. The recordings were acquired by a Grass AS-40 Plus system and the Twin software version 4.5 (Grass Technologies Inc., West Warwick, RI, U.S.A.).

The PSG montage included: scalp EEG with electrodes positioned at F3; C3; O1; F4; C4; O2; Fz; Cz; Pz; A1; A2, in accordance with the International 10-20 System, referring to a common electrode in CPz; an electro-oculogram, a surface electromyogram of the chin, the flexor digitorum superficialis (upper limbs), and the extensor digitorum brevis (lower limbs) muscles bilaterally [17-19]. Finally, the PSG montage incorporated airflow (nasal cannula), snoring sounds (microphone), measurement of thoracic respiratory effort (piezoelectric strain gauges), and arterial oxygen saturation level (pulse oximeter with finger probe). Synchronised digital infrared video tracks and ambient sound recordings were obtained in order to perform a simultaneous analysis of PSG track and sleep-related behaviors. The patient's usual sleep and daily living routines, as well as medications, were kept unchanged during the two weeks prior to the clinical and instrumental assessment.

Visual analysis of the PSG recordings was performed by a trained sleep scorer (PLR) according to standard criteria [20], taking into account previously published recommendations and suggestions for sleep scoring in PD. The following two criteria determined the selection of the patients' recordings for further

analyses: a) Recognition of REM and NREM sleep patterns at video-PSG; b) Identification of parasomnia behaviors upon arousals from NREM sleep.

Detection and selection of NREM arousals with and without parasomnia behaviors

All the NREM arousals in each of the selected recordings were visually inspected. The arousal onset was determined on the basis of the EEG as the sudden onset of alpha and/or desynchronized activity lasting at least 3 seconds [20]. Only arousals preceded by at least 2 minutes of stable NREM sleep (i.e. AASM stage N1, N2, or N3, or for the recordings in which AASM criteria were not applicable, NREM sleep [21] without arousals) and at least 10 minutes before or after an epoch of REM sleep were considered. In order to exclude arousals at NREM-REM sleep transitions, we also excluded NPB arousals within 10 minutes of an epoch with a marked reduction of chin muscular tone and disappearance of K complexes or sleep spindles, even in the absence of rapid eye movements.

The video recording corresponding to each NREM arousal was visually inspected by an expert sleep scorer (PLR), for each video-PSG recording; all the movements or behaviors accompanying each arousal were systematically examined. Arousals accompanied by single jerks of one or more body segments were not considered, as the specificity of their categorization, pathophysiology, and significance might be questionable. In fact, they might represent either normal physiologic findings or, on the other hand, the expression of motor control impairment during sleep associated with neurodegeneration.

All the final selected NREM arousals were classified either as "NPB arousals" or "no-NPB arousals". NPB arousals were identified on the basis of their clinical features on the video recordings [1,4]. No-NPB arousals were defined as arousals associated with a two-fold increase in chin muscular tone (as compared to the previous epoch) and either associated with movements indicative of postural changes or not associated with movements on the video. Among all the no-NPB arousals, we chose to select only no-NPB arousals associated with increased chin EMG activity; this was standardized in order to differentiate the EEG changes between NPB arousals and no-NPB arousals and not simply due to cortical activation preceding movements.

Computation of the EEG spectral power for NPB and no-NPB arousals

The same procedure was applied to quantify the EEG spectral components at F3, C3, O1, F4, C4, O2, Fz, Cz, Pz derivations (referred to as A1+A2) for NPB and no-NPB arousals. First, we selected a 3-minute EEG extract around each NREM arousal onset; this extract began 120 seconds before and ended 60 seconds after each arousal onset. The subsequent statistical analysis was performed using the Statistical Parametric Mapping software (SPM8, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm). For each extract, the scalp EEG signals were transformed into the time-frequency plane using a Morlet Wavelet Transform. The EEG amplitude $A(t, f)$ at time t and frequency f was defined as the amplitude of the Morlet Wavelet Transform in the frequency range [1 30] Hz (frequency resolution = 0.25 Hz) and time range [-60 10] s (time resolution = 50 ms). The EEG amplitude of each derivation was z-scored according to a baseline Morlet Wavelet Transform. The baseline was constructed for each patient by concatenating the baseline Morlet Wavelet Transform of every event, which selected a 30-s duration corresponding to an artefact and arousal-free EEG window 20-120 seconds before the NPB or no-NPB arousal.

For each derivation, we thus obtained a measure of normalised EEG amplitude $A(t, f)$ at time t and frequency f for NPB and no-NPB arousals. Finally, we smoothed the images of normalised amplitude (full-width, half-maximum of filter: 2 Hz - 10 s) and performed a two-sample t-test, based on a fixed-effect analysis among patients, in order to detect differences in EEG amplitude between NPB and no-NPB arousals.

NREM Parasomnia Behaviors classification according to motor pattern

All the video clips were exported from the PSG recordings (with no time reference) and anonymized. They were randomized and independently shown to a neurologist expert in movement disorders (MSP), which was blind on any additional information on the patients PSG recordings, and to a neurologist expert in sleep medicine (PLR). NPB events were then independently classified by each scorer on the basis of their video features as:

- 1) Elementary NPBs, consisting of either isolated behaviors (e.g. smiling, laughing, talking) or seemingly purposeless, composite movements (e.g. combination of different movements like jerks, slow raise of an arm or of a leg, head turning);
- 2) Confusional NPBs: head-orienting response associated with slow movements, which may or may not be accompanied by trunk raising or vocalisations, as if calling out to someone.

Video characterisation of the motor pattern of NREM Parasomnia Behaviors

The video recordings corresponding to NPBs were carefully and independently described by the two scorers (MSP and PLR) before being revised together. In the event of discrepant descriptions, an agreement on a definite description was reached by again revising the videos. A native English-speaking fellow in bioengineering (HM) independently revised each video recording and checked the description. An agreement among the three scorers was obtained for doubtful cases after additional video analysis.

The following parameters were evaluated for each NPB event: sleep stage preceding the arousal, timing of the arousal from sleep onset, triggering factors, and event duration. The end of each event was defined either as the end of any movement or the moment in which the subject laid back to bed - or (in one case) by the entrance of the sleep technician in the room to assist the patient. In addition, for each event including NPBs, the following neurological motor signs were also systematically assessed: hypokinesia, bradykinesia, and tremor.

RESULTS

Twelve patients (4 PD, 6 DLB/PDD and 2 MSA) of the 30 screened were excluded because distinct patterns of NREM and REM sleep were not recognizable; with REM sleep undetectable, it was judged doubtful that covert REM sleep may have been underlying some NREM sleep periods.

Parasomnia behaviors on arousals from NREM sleep were identified in 6 patients (3 PD, 3 MSA) of the 18 remaining patients. After selecting parasomnia behaviors at least 10 minutes distant from REM sleep or muscle atonia among all these events, two other patients were excluded from further analyses.

At the end of this selection procedure, 19 parasomnia behaviors on arousals from NREM sleep were identified from the recordings of four of the thirty screened patients (2 PD and 2 MSA). We refer to these strictly selected behavioral events as to "NPBs". Figure 1 summarizes the selection procedure of the patients and the NPB events on which the final analyses were conducted. Two PSGs were recorded for Patient n°1, as this individual was participating in a non-pharmacologic clinical study.

The demographic and clinical features of the 4 selected patients are summarized in Table 1. No patient reported sleep terrors, or sleepwalking or confusional arousals in childhood or before PD/MSA onset. All four patients exhibited concomitant REM behavior disorder, so they also had parasomnia overlap disorder [22]. All the four patients had sleep-disorder breathing, which was severe in one case, moderate in another, and mild in the other two patients. Both the patients with MSA had a high periodic limb movement index, and only one of them (patient 3) had symptomatic restless legs syndrome.

Video analysis of NPB events

NPBs were classified as follows: twelve episodes of elementary NPBs and seven confusional-type NPBs. The two scorers independently assigned all the episodes to one of these categories with complete concordance (Cohen's k -index =1). Table 2 provides a description of the video features of each of the nineteen NPB events and of its polysomnographic correlates.

All the confusional NPBs occurred either within the first hour and half or between two and three hours after the onset of sleep, while elementary NPBs were more variably distributed across the entire sleep period.

We observed the confusional-type NPBs only in PD patients, while both PD and MSA patients exhibited elementary NPBs. Although the limited number of patients and events prevent larger generalizations, we did not notice overt semiological differences between elementary NPBs occurring in patients with PD and MSA. Similarly, we did not notice inter-individual differences in the expression of elementary- or confusional-type NPBs. Elementary NPBs were shorter in duration than confusional-type NPBs (5.5 ± 4.8 s vs. 48.7 ± 24.0 s, respectively). In all of the confusional-type NPBs, the patients seemed to interact with unreal people or objects. In two of these episodes (in two different patients), the sleep technician entered the room and recorded the

patient's recall: in both cases, the patients referred to have been dreaming and interacting with their dream scenarios, which consisted of people watching them.

Elementary NPBs consisted of slow and/or jerky movements in variable combinations, but different movements within the same episode seemed neither goal-directed nor coordinated. With video analysis, the patients' movements during confusional NPBs were often labelled as bradykinetic or hypokinetic (in 5 out of the 6 confusional NPBs in which this feature was assessable); this differed from most movements in the set of elementary NPBs, which were labelled normokinetic in seven out of the 9 assessed episodes. Tremor more frequently accompanied elementary NPBs (4 out of the 10 assessable episodes) rather than confusional NPBs (1 out of the 7 episodes). On the other hand, we could not notice any association between the characteristics of the movements of NPBs (jerky/rapid/brisk vs. slow/unhurried) and parkinsonian motor signs.

Different triggers of the NPB and no-NPB NREM arousals were recognized: respiratory events (apneas, hypopneas, respiratory efforts or snoring) and limb movements, while some arousals appeared spontaneous. The occurrence of a NPB or a no-NPB arousal was not influenced by the type of triggering factor ($p > 0.195$), although the sample is too small to conclude on this point. A respiratory event was recognized to trigger 12 out of the 19 NPB arousals (63.2%) and 14 out of 38 no-NPB arousals (36.8%) ($p > 0.600$). In particular, 5 out of 7 confusional NPBs were preceded by an apnea and one of them by a Respiratory Effort-Related Arousal (RERA). An oxygen saturation drop of $\geq 4\%$ was found in 4 out of 19 (21.1%) NPB arousals and 9 out of 38 (23.7%) no-NPB arousals ($p > 0.663$). No significant difference was observed in the pre-arousal oxygen saturation value, oxygen desaturation drop, or oxygen desaturation duration in NPB vs. no-NPB arousals ($p > 0.619$).

Computation of the pre-arousal EEG frequency spectrum of NPB vs. no-NPB arousals

For the EEG spectral computation, these 19 NPB arousals were compared with no-NPB arousals from the PSG of the same four patients. We identified fifty-nine events fulfilling the selection criteria for no-NPB arousals, described previously.

The time-frequency analysis showed a significant amplitude reduction in the 5-6 frequency range in NPB compared to non-NPB arousals at F4 and C4 derivations, starting around 40 seconds before the arousal and ending at the arousal ($p < 0.01$, uncorrected). The movement artefact accompanying the arousal appeared in the time-frequency plot as an amplitude increase in the low frequencies across all derivations. The frequency spectrum of the post-arousal EEG was not calculated due to movement artefacts. Figure 2 depicts the time-frequency chart of normalized EEG amplitude for the NPB arousals compared to no-NPB arousals.

DISCUSSION

In this work, we chose to apply very strict selection criteria to precisely identify and describe late-onset parasomnia behaviors unequivocally emerging from NREM sleep arousals (differently from other previous reports [2,4,8,23-26]) in a highly selected group of patients with alpha-synucleinopathies. We named these events NPBs. We report NPBs in two patients with PD and, for the first time, in two patients with MSA.

From a semiological point of view, NPBs encompass seemingly purposeful or purposeless movements and behaviors in different combinations which not always resemble the complex, coordinated behaviors of 'classical' disorders of arousal [22]. In none of our cases, the patients showed the classical out-of-the-bed behavior of sleepwalking. Similarly to disorders of arousal, in many confusional NPBs the subjects interacted with their environment in an apparently oneiric state.

Some of the behaviors we describe share semiological similarities to parasomnia overlap disorder events [27-30] and from NREM arousal behaviors reported with sleep-disorder breathing in an adult population with previously PSG-confirmed disorder of arousal [31]. Due to our strict selection criteria of the events, we challenge the hypothesis that NPBs could be the behavioral outcome of REM sleep dream mentation upon arousals occurring at transitions or intermediate states between NREM and REM sleep [21,32-34], according to the "covert REM" hypothesis [35]. Moreover, confusional NPBs in particular appeared different from the violent, more frightening events of REM behavior disorder. In this sense, NPBs seem to represent a different entity from pseudo-REM behavior disorder [5]. Finally, NPBs also differ from delirium that might be observed in sleep-

disordered breathing [36-39]. In fact, NPBs have an abrupt onset, are self-limiting (always lasting less than 90 seconds) and lack the excitation and violence characterizing delirium.

The semiological features of non-rytmical, non-stereotyped combined movements and behaviors also suggest that NPBs we report here are of cortical origin. Thus, they cannot only be explained as the release of central pattern generators like in disorders of arousal or frontal or temporal nocturnal seizures [40]. The electrophysiological correlates of NPBs at EEG time-frequency analysis also seem to indicate that NPBs might involve cortical networks. However, the finding of an amplitude reduction in the 5-6 Hz (theta) frequency band observed in NPBs seems to point towards a different pathophysiology underlying NPBs as compared to 'classical' arousal parasomnias such as sleepwalking and confusional arousals in adult sleepwalkers. In fact, the latter are interpreted as dissociative states of consciousness in which the premotor and motor cortices are awake while NREM sleep persists at the associative cortices level, while the ascending arousal system is defective [41,42]. Their electrophysiological correlate is of a 20-second increase in delta activity (0.5 - 4.5 Hz) over central and parietal derivations preceding the somnambulistic episodes [43] and of persisting delta activity of N3 sleep intermixed with alpha or beta activity, in most post-arousal EEG [44]. In contrast, in our study we observed a blunting in the theta bandwidth at right frontal and central cortices. Tonic theta activity during wakefulness correlates to higher cognitive performance, attention shift and working memory in healthy subjects [45]. On the other hand, decreased theta activity in wakefulness correlates to sleep inertia [46,47]. We hypothesize NPBs in our patients to reflect a «low performance» state of the awaking cerebral cortex which fails to integrate the information and attention shift from the NREM sleep mentation to the sensory information coming from the environment. The attention shift involves a widespread cortico-subcortical network in which the cingulate gyrus and the medial prefrontal cortex play a major role [48]. The right cerebral hemisphere bears a specialization for the dynamic reallocation of spatial attention within the extrapersonal space [49,50]. We suggest defective information processing due to functional impairment of this network and of the ascending arousal system activity during NPB arousals. We hypothesize that, during NPBs, dysfunctional prefrontal and frontal cortices either fail to get a sensory feedback from the real world, to take control of central pattern generators, or to inhibit NREM sleep mentation upon arousal. A combination of different levels of arousal, awareness, and/or motor inhibition could account for the actual behavioral outcome of the NPBs (elementary- or confusional-type). Different levels of motor inhibition and/or activation of pyramidal and extra-pyramidal motor circuits during the arousals might also explain while the movements observed during the NPBs were variably associated with different expressions of tremor, akinesia or bradykinesia and different combinations of jerky/rapid/brisk and slow/unhurried movements.

Worthy of note, all four patients in our sample were using dopaminergic agents and/or psychotropic medications, raising the hypothesis that the network impairment accounting for NPBs might be due to the combination of structural (i.e. neurodegeneration) and functional (drug-induced) dysfunction. Different triggers elicited similar behaviors and only some out of all NPBs, independent of their triggering factors, were associated with "abnormal" or "regular" behaviors, even in the same patients. The majority of the NPBs, yet not all of them, emerged from arousals triggered by respiratory events. The data presented here are too limited to draw universal conclusions on the relationship between NPBs and their triggers.

The PSG recordings of the four analyzed patients showed impaired sleep macrostructure, with reduced percentage of REM sleep and (when detectable) of N3 sleep, probably as a consequence of sleep instability, as indicated by an increased arousal index or wake after sleep onset time in all the recordings. It could be speculated that this sleep instability might act as predisposing or triggering factor for NPBs to occur.

This study suffers from several limitations. In particular, we were not able to collect the patient's report in most NPB episodes, and thus to confirm whether the NPBs corresponded in fact to dream or dream-like enactment behavior. Moreover, the study is conducted on a limited number of observations in a small set of patient samples and in the absence of a control group. Finally, after the selection procedure, no patient with DLB was included in the analysis.

CONCLUSIONS

Our results seem to suggest that NPBs might be a rather uncommon, late-onset, neurodegeneration-related phenomena observed in alpha synucleinopathies. In fact, differently from the disorders of arousal

observed in the general population, NPBs are observed in late stages of PD or in MSA and they are not a relapse of antecedent NREM parasomnias. If some confusional NPBs could meet the criteria for confusional arousals in the general populations [22], this is not the case for elementary NPBs. For these reasons, we think that NPBs cannot be considered in a strict sense 'classical' disorders of arousal. On the other hand, they could be interpreted within the continuum of the intricate pathophysiology of arousal disorders involving dysfunction of cortical and subcortical networks. Future investigations on larger patients' populations, with more extended EEG mapping and with systematical assessment of subject's recall of the pre-arousal mentation, could shed more light on the ultimate neurobiological significance of these events.

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge SADIR Association, ADREN and Pr. Jean-Louis Montastruc for their support in setting up of a sleep unit dedicated to patients with Movement Disorders and their encouragement to this work.

We thank Dr. Christine Brefel-Courbon, Dr. Fabienne Ory-Magne, Dr. Anne Pavy-Le Traon and Dr. Nelly Fabre for referring their patients and Dr. Michel Tiberge and his staff for the video-PSG recordings.

We thank Mr. Jean-Michel Duplantier for his logistical help for this study.

We also thank Dr. Stephany Fulda and Pr. Mauro Manconi for their invaluable advice.

REFERENCES

1. Manni R, Terzaghi M, Repetto A, Zangaglia R, Pacchetti C (2010) Complex paroxysmal nocturnal behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25: 985-990.
2. Terzaghi M, Rustioni V, Manni R, Pacchetti C, Zangaglia R, et al. (2010) Agrypnia with nocturnal confusional behaviors in dementia with Lewy bodies: immediate efficacy of rivastigmine. *Mov Disord* 25: 647-649.
3. Manni R, Terzaghi M (2013) Dreaming and enacting dreams in nonrapid eye movement and rapid eye movement parasomnia: a step toward a unifying view within distinct patterns? *Sleep Med* 14: 387-388.
4. Ratti PL, Terzaghi M, Minafra B, Repetto A, Pasotti C, et al. (2012) REM and NREM sleep enactment behaviors in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies. *Sleep Med* 13: 926-932.
5. Iranzo A, Santamaria J (2005) Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep* 28: 203-206.
6. Manni R (2005) Rapid eye movement sleep, non-rapid eye movement sleep, dreams, and hallucinations. *Curr Psychiatry Rep* 7: 196-200.
7. Uguccioni G, Golmard JL, de Fontreaux AN, Leu-Semenescu S, Brion A, et al. (2013) Fight or flight? Dream content during sleepwalking/sleep terrors vs. rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med* 14: 391-398.
8. Poryazova R, Waldvogel D, Bassetti CL (2007) Sleepwalking in patients with Parkinson disease. *Arch Neurol* 64: 1524-1527.
9. Oberholzer M, Poryazova R, Bassetti CL (2011) Sleepwalking in Parkinson's disease: a questionnaire-based survey. *J Neurol* 258: 1261-1267.
10. Di Fabio N, Poryazova R, Oberholzer M, Baumann CR, Bassetti CL (2013) Sleepwalking, REM sleep behaviour disorder and overlap parasomnia in patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol* 70: 297-303.
11. Fahn S, Elton RL, Committee UD (1987) Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ, USA: Macmillan. pp. 153-164.
12. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, et al. (2005) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65: 1863-1872.
13. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, et al. (2007) Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 22: 1689-1707; quiz 1837.
14. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, et al. (2008) Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 71: 670-676.
15. Wenning GK, Tison F, Seppi K, Sampaio C, Diem A, et al. (2004) Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord* 19: 1391-1402.
16. Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14: 540-545.
17. Frauscher B, Iranzo A, Hogl B, Casanova-Molla J, Salamero M, et al. (2008) Quantification of electromyographic activity during REM sleep in multiple muscles in REM sleep behavior disorder. *Sleep* 31: 724-731.
18. Iranzo A, Frauscher B, Santos H, Gschliesser V, Ratti L, et al. (2011) Usefulness of the SINBAR electromyographic montage to detect the motor and vocal manifestations occurring in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 12: 284-288.
19. Frauscher B, Ehrmann L, Hogl B (2013) Defining muscle activities for assessment of rapid eye movement sleep behavior disorder: from a qualitative to a quantitative diagnostic level. *Sleep Med* 14: 729-733.
20. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson ALJ, Quan SF, Medicine fAAoS (2007) *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
21. Bliwise DL, Williams ML, Irbe D, Ansari FP, Rye DB (2000) Inter-rater reliability for identification of REM sleep in Parkinson's disease. *Sleep* 23: 671-676.
22. AASM (2014) *International Classification of Sleep Disorders*, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine.
23. Ishigooka J, Westendorp F, Oguchi T, Takahashi A, Sumiyoshi A, et al. (1985) Somnambulistic behavior associated with abnormal REM sleep in an elderly woman. *Biol Psychiatry* 20: 1003-1008.
24. Bokey K (1993) Conversion disorder revisited: severe parasomnia discovered. *Aust N Z J Psychiatry* 27: 694-698.
25. Kushida CA, Clerk AA, Kirsch CM, Hotson JR, Guilleminault C (1995) Prolonged confusion with nocturnal wandering arising from NREM and REM sleep: a case report. *Sleep* 18: 757-764.

26. Lombardi C, Vetrugno R, Provini F, Plazzi G, Pierangeli G, et al. (2004) Harlequin syndrome: an association with overlap parasomnia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 341-342.
27. Schenck CH, Boyd JL, Mahowald MW (1997) A parasomnia overlap disorder involving sleepwalking, sleep terrors, and REM sleep behavior disorder in 33 polysomnographically confirmed cases. *Sleep* 20: 972-981.
28. Limousin N, Dehais C, Gout O, Heran F, Oudiette D, et al. (2009) A brainstem inflammatory lesion causing REM sleep behavior disorder and sleepwalking (parasomnia overlap disorder). *Sleep Med* 10: 1059-1062.
29. Cicolin A, Tribolo A, Giordano A, Chiarot E, Peila E, et al. (2011) Sexual behaviors during sleep associated with polysomnographically confirmed parasomnia overlap disorder. *Sleep Med* 12: 523-528.
30. Dumitrascu O, Schenck CH, Applebee G, Attarian H (2013) Parasomnia overlap disorder: a distinct pathophysiologic entity or a variant of rapid eye movement sleep behavior disorder? A case series. *Sleep Med* 14: 1217-1220.
31. Espa F, Dauvilliers Y, Ondze B, Billiard M, Besset A (2002) Arousal reactions in sleepwalking and night terrors in adults: the role of respiratory events. *Sleep* 25: 871-875.
32. Vetrugno R, Alessandria M, D'Angelo R, Plazzi G, Provini F, et al. (2009) Status dissociatus evolving from REM sleep behaviour disorder in multiple system atrophy. *Sleep Med* 10: 247-252.
33. Terzaghi M, Arnaldi D, Rizzetti MC, Minafra B, Cremascoli R, et al. (2013) Analysis of video-polysomnographic sleep findings in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 28: 1416-1423.
34. Pao WC, Boeve BF, Ferman TJ, Lin SC, Smith GE, et al. (2013) Polysomnographic findings in dementia with Lewy bodies. *Neurologist* 19: 1-6.
35. Nielsen TA (2000) A review of mentation in REM and NREM sleep: "covert" REM sleep as a possible reconciliation of two opposing models. *Behav Brain Sci* 23: 851-866; discussion 904-1121.
36. Whitney JF, Gannon DE (1996) Obstructive sleep apnea presenting as acute delirium. *Am J Emerg Med* 14: 270-271.
37. Munoz X, Marti S, Sumalla J, Bosch J, Sampol G (1998) Acute delirium as a manifestation of obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1306-1307.
38. Lee JW (1998) Recurrent delirium associated with obstructive sleep apnea. *Gen Hosp Psychiatry* 20: 120-122.
39. Flink BJ, Rivelli SK, Cox EA, White WD, Falcone G, et al. (2012) Obstructive sleep apnea and incidence of postoperative delirium after elective knee replacement in the nondemented elderly. *Anesthesiology* 116: 788-796.
40. Tassinari CA, Cantalupo G, Hogl B, Cortelli P, Tassi L, et al. (2009) Neuroethological approach to frontolimbic epileptic seizures and parasomnias: The same central pattern generators for the same behaviours. *Rev Neurol (Paris)* 165: 762-768.
41. Bassetti C, Vella S, Donati F, Wielepp P, Weder B (2000) SPECT during sleepwalking. *Lancet* 356: 484-485.
42. Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, Didato G, Rustioni V, et al. (2009) Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. *Sleep* 32: 409-412.
43. Jaar O, Pilon M, Carrier J, Montplaisir J, Zadra A (2010) Analysis of slow-wave activity and slow-wave oscillations prior to somnambulism. *Sleep* 33: 1511-1516.
44. Zadra A, Pilon M, Joncas S, Rompre S, Montplaisir J (2004) Analysis of postarousal EEG activity during somnambulistic episodes. *J Sleep Res* 13: 279-284.
45. Klimesch W, Schack B, Sauseng P (2005) The functional significance of theta and upper alpha oscillations. *Exp Psychol* 52: 99-108.
46. Ferrara M, Curcio G, Fratello F, Moroni F, Marzano C, et al. (2006) The electroencephalographic substratum of the awakening. *Behav Brain Res* 167: 237-244.
47. Marzano C, Ferrara M, Moroni F, De Gennaro L (2011) Electroencephalographic sleep inertia of the awakening brain. *Neuroscience* 176: 308-317.
48. Small DM, Gitelman DR, Gregory MD, Nobre AC, Parrish TB, et al. (2003) The posterior cingulate and medial prefrontal cortex mediate the anticipatory allocation of spatial attention. *Neuroimage* 18: 633-641.
49. Kim YH, Gitelman DR, Nobre AC, Parrish TB, LaBar KS, et al. (1999) The large-scale neural network for spatial attention displays multifunctional overlap but differential asymmetry. *Neuroimage* 9: 269-277.
50. Mesulam MM (1999) Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354: 1325-1346.

FIGURES

Figure 1

Flow chart explaining the selection procedure of the patients and on the NREM Parasomnia Behaviors (NPBs) on which subsequent analyses were conducted.

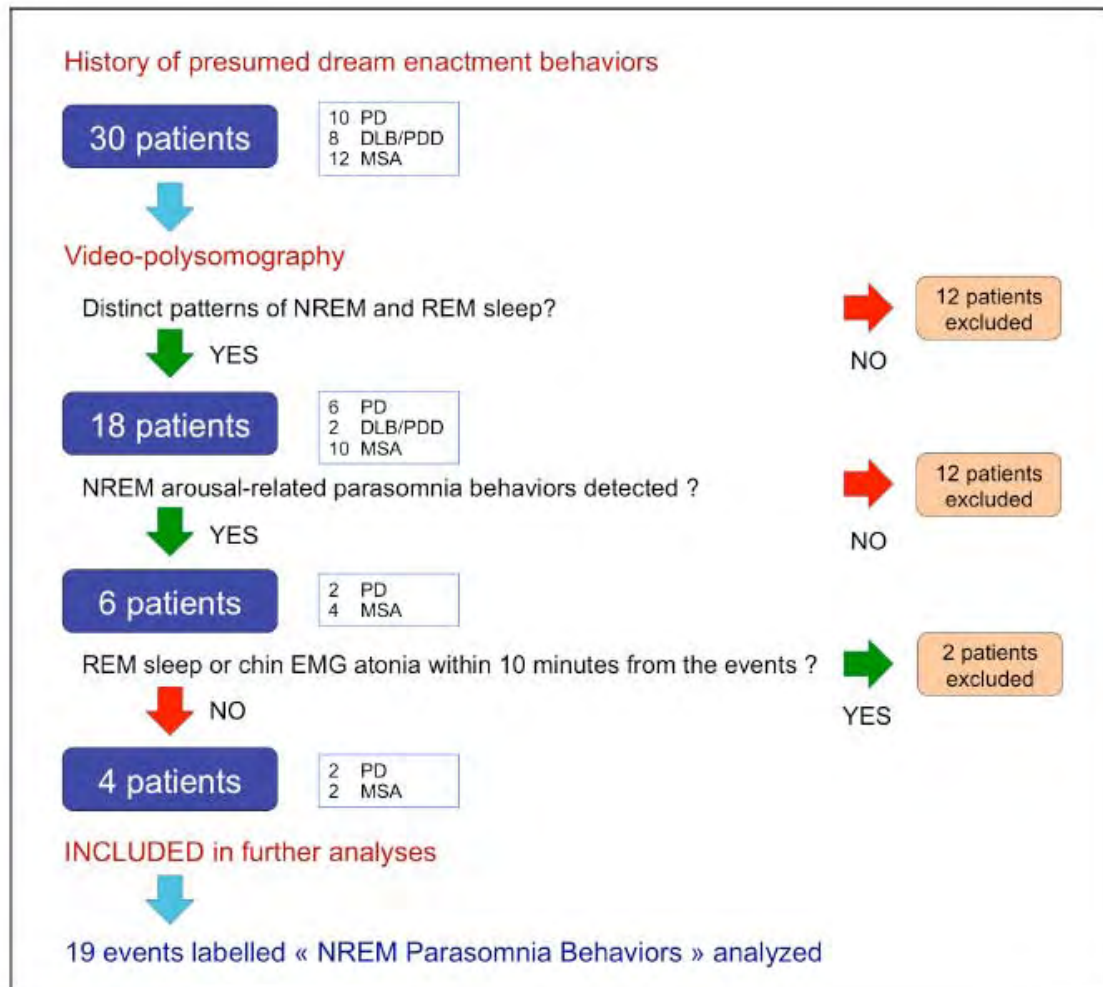
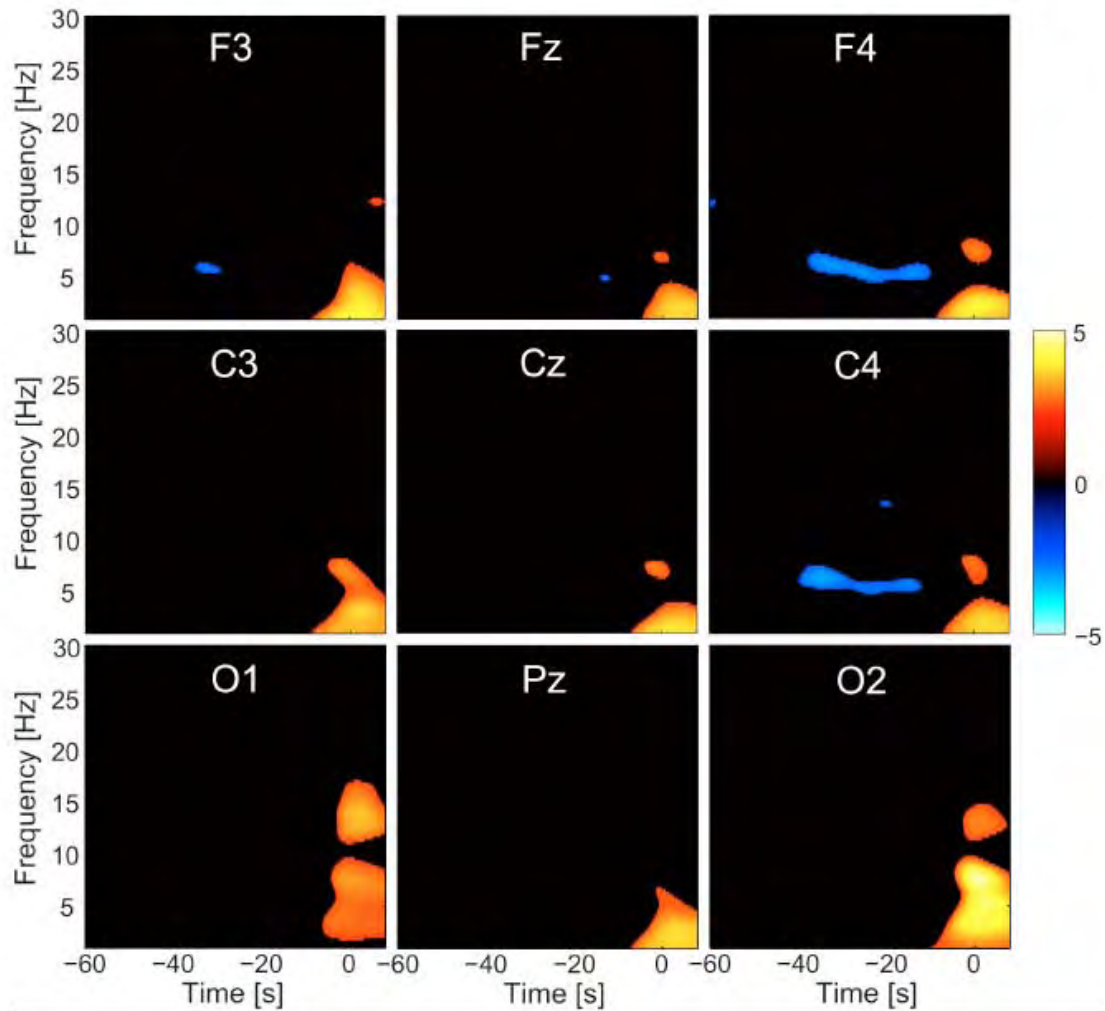


Figure 2

Time–frequency chart of t-statistics comparing normalized EEG amplitude for the NPB arousals versus no-NPB arousals at F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, Pz, O1, and O2. The arousal onset is the 0 of the time axis. Note a significant amplitude reduction in the 5-6 Hz range frequency (light blue horizontal line) in NPB compared to no-NPB arousals at F4 and C4 derivations, starting around 40 seconds before the arousal. The orange-and-yellow spot around the arousal is due to movement artefact and is not the expression of an increase in the low frequency band amplitude. The t-map was thresholded for display at $p < 0.01$ uncorrected.

TABLES

Table 1: Demographic and clinical features of the four patients studied

	Patient n°				
	1	2	3	4	
Sex	M	M	M	M	
Diagnosis	PD	PD	MSA-P	MSA-C	
Age	77.3	69.3	71.3	61.9	
PD/MSA duration (years)	22	8	5	2	
UPDRS-III	27	63			
UMSAR-II			20	17	
Antiparkinsonian drugs	L-DOPA DA	L-DOPA DA COMT-I	L-DOPA		
L-DOPA daily equivalent dose (mg)	840	1848	800	0	
Psychotropic drugs		MLT		SRI	
Epworth Sleepiness Scale	12	15	16	16	
Presence of visual hallucinations	no	yes	no	no	
Polysomnographic parameters	PSG1	PSG2			
Dominant Occipital Frequency (Hz)	6	6	7	12	11
Total Sleep Time (min)	430	434	272	316	367
Sleep Efficiency (%)	76.3	78.5	54.1	82.7	83.4
Non REM sleep (%)	95.7	95.4	94.3	93.6	90.6
N1 (%)			8.1	43.9	25.6
N2 (%)			77.4	46	47.8
N3 (%)			8.8	1.7	17.2
R (%)	4.3	4.6	5.7	8.4	9.4
WASO/TIB (%)	46.5	18.3	48.3	17.2	16.0
Arousal index	15.1	18.8	13.2	37.8	22.4
Limb movement in sleep index	0.0	0.0	0.0	3.0	2.8
Periodic limb movements in sleep index	0.0	0.0	0.0	161.0	50.3
Respiratory Disturbance Index	24.4	14.9	1.9	60.3	NA
Oxygen Desaturation Index $\geq 4\%$	16.6	7.0	8.6	64.1	5.7

Table 1 abbreviations:

WASO = Wake After Sleep Onset

TIB = Time in Bed

Patient n°1 had two video-PSG recordings as a part on a clinical study. N1, N2 and N3 NREM sleep stages were not recognizable in this patient, although REM and NREM sleep patterns were still recognizable.

Table 2: Video Characteristics of the NREM Parasomnia Behaviors

Elementary NREM Parasomnia Behaviors									
Patient and diagnosis	Ep	TSO (min)	Sleep stage	Trigger	Event description	Dur (s)	Motor signs		
							T	A	B
1A PD	1	170	NREM	Snoring	Incomprehensible words as if calling someone, eyes open, flexion of both legs and feet, slow movements of the right hand touching nose.	40	+	+	+
1B PD	2	68	NREM	Apnea	Sequential repeated rapid jerks of the head, left and right upper limb, and right lower limb.	3	NA	NA	-
1B PD	3	100	NREM	RERA	Brisk abduction of both upper limbs followed by composite rapid movements of right upper limb and both lower limbs.	4	-	NA	NA
1B PD	4	180	NREM	Apnea	Sudden rapid movements of the four limbs simultaneously, slow movements of the upper limbs under the blankets and whispering incomprehensible words.	19	+	+	NA
3 MSA-P	5	97	N2	Apnea	Four quick flexions of the left knee resulting in elevation from the bed; followed by three quick, asynchronous flexions and extensions of the feet.	5	-	NA	-
3 MSA-P	6	125	N3	Apnea	Unhurried flexion of the right knee; followed by brisk flexion of the right knee, then of the right hip, knee, and foot; accompanied by a brisk rising of both arms and a light, swift rotation of the head to the right.	4	-	-	-
3 MSA-P	7	176	N1	Apnea	Unhurried flexion of the right knee; followed by sudden flexion and extreme elevation of the right leg; followed by a brief inspiration and a small jerk in both arms.	6	-	-	-
3 MSA-P	8	187	N2	Apnea	Sudden flexion of both legs, accompanied by a quick shaking of the left hand	3	-	-	-
4 MSA-C	9	58	N2	RERA	Jerky head extension followed by a jerk of the upper limbs and of the right lower limb.	3	NA	NA	NA
4 MSA-C	10	89	N3	No	Repeated quick movements of the left upper limb under the blankets, accompanied by multiple turns and raisings of the head and shoulders in both directions.	6	+	NA	-
4 MSA-C	11	237	N1	No	Small jerky head extension followed by jerks of the left lower limb and a small movement of the right hand under the blanket.	6	+	NA	NA
4 MSA-C	12	419	N1	No	Sudden elevation of the left upper limb.	1	-	NA	-

(Table 2, continues)

Confusional NREM Parasomnia Behaviors									
Patient diagnosis	Ep	TSO (min)	Sleep stage	Trigger	Event description	Dur (s)	Motor signs		
							T	A	B
1A PD	13	36	NREM	Apnea	Groan, eyes open, accompanied by a slow turn of the head to the left and then to the right, followed by head raising and vocalisation with gesture of the right hand, as if calling somebody. Looking around several times with small movements of both hands before lying back down to sleep.	33	-	+	-
1A PD	14	61	NREM	Apnea	Eyes open, incomprehensible words, accompanied by looking ahead and around, with slow, repeated head raisings and turnings to both sides. Episode ends with final head raising.	49	-	+	NA
1A PD	15	84	NREM	Apnea	Eyes open, slow head and trunk raising with flexion of the legs as if attempting to sit, speaking incomprehensible words to unreal people. Slow head turning to the left, continued speech and leg flexions, head raising and repeated attempts to sit on the bed with trunk raising, then uncovering of the bedsheets and a return to lying in the bed. Prolonged rubbing of eyes with left arm.	82	-	+	-
1A PD	16	165	NREM	RERA	Incomprehensible whispered words accompanied by slight head movements.	12	-	NA	NA
1A PD	17	179	NREM	Apnea	Vocalisation, slight raising of the head, iterative vocalisations and head raising as if looking/calling for someone, then lying back down and closing eyes.	41	-	+	NA
1B PD	18	142	NREM	Apnea	Head raising, sitting upright on the edge of the bed and removing the blankets (all movements rapid and jerky), looking around several times and touching chest with the left hand. After an attempt to lie back down in the bed under the covers (the nurse enters and the patient explains to her that he has been dreaming and he had misinterpreted his dreams for reality).	49	+	-	-
2 PD	19	60	N3	LM	Incomprehensible whispered words, slight turn of the head to the right, head raising and eyes opening, looking around slowly. Then, several attempts to remove (with eventual success) his elastic net bandage-cap; removal of some electrodes with both hands, all while continuing an incomprehensible speech. When the sleep technician enters the room, the patient turns to the door upon entry; patient tells nurse that he thought he was at home and that he had seen his granddaughter.	75	-	+	+

Table 2 abbreviations:

A	: Akinesia
B	: Bradykinesia
Dur	: Event duration
Ep	: Episode number
LM	: Limb Movement
MSA-C	: Multiple system atrophy, cerebellar-type
MSA-P	: Multiple system atrophy, parkinsonian-type
NA	: Not Assessable
PD	: Parkinson's Disease
RERA	: Respiratory Event-Related Arousal
T	: Tremor
TSO	: Time from Sleep Onset
+	: Motor sign present
-	: Motor sign absent
*	: Trigger not assessable as the respiratory channels were not functioning

Commentaires sur l'article 3

Caractérisation électro-clinique des comportements moteurs à partir d'éveils du sommeil non-paradoxal dans la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée

Dans cet article, nous décrivons systématiquement pour la première fois les aspects sémiologiques (à la vidéo-PSG) des comportements parasomniques à partir d'éveils du sommeil non-paradoxal (NPBs) dans une population sélectionnée de patients avec une MP, DCL/DMP et AMS.

Nous avons choisi d'appliquer des critères de sélection très stricts afin d'identifier de façon la plus spécifique possible seulement les NPBs et non pas des comportements qui puissent être en relation avec le sommeil paradoxal. En effet, à partir d'une population de 30 patients consultant un centre hospitalier de troisième niveau, nous avons sélectionné un sous-groupe de seuls 4 patients, chez lesquels 19 épisodes ont pu être identifiés. Nous avons identifié deux pattern comportementaux : les NPBs « élémentaires » et « confusionnels ».

Si, au plan de leurs manifestations cliniques et vidéo-polysomnographiques, certains NPBs confusionnels pourraient répondre aux critères utilisés pour les réveils confusionnels dans la population pédiatrique^{155 626}, cela n'est pas le cas pour les NPBs élémentaires. De plus, au plan neurophysiologique, les modifications du spectre des fréquences EEG dans la période précédant les événements montre un pattern différent par rapport aux parasomnies d'éveil (NREM) « classiques », selon les données dont nous disposons dans la littérature^{65, 213, 214}.

Nous faisons l'hypothèse que les NPBs reflètent un état de « hypoperformance » du cortex cérébral – et surtout des circuits fronto-exécutifs – qui, lors des transitions du sommeil non-paradoxal à l'éveil, présente une certaine inertie^{68, 351} à rediriger l'attention d'une activité mentale introspective vers l'environnement extérieur et à intégrer correctement les informations sensorielles qui parviennent de ce dernier, de façon similaire aux modèles physiopathologiques sur les hallucinations visuelles.

Les NPBs sembleraient, donc, représenter des phénomènes plutôt rares, à début tardif, observés dans les synucléinopathies, probablement liés à la neurodégénérescence. Cependant, le design de cette étude ne permet pas de répondre quant à leur spécificité pour ces maladies. Ils pourraient probablement être interprétés dans le continuum de la physiopathologie complexe des parasomnies NREM, qui implique un dysfonctionnement de réseaux corticaux et sous-corticaux lors de réveils du sommeil non-paradoxal.

Chapitre IV : Activité motrice pendant le trouble du comportement en sommeil paradoxal secondaire à la maladie de Parkinson : l'étude Rêves Park NST

Etude financée par le CHU Toulouse, Appel d'Offres Local 2012

Promoteur :

CHU de Toulouse, Hôtel-Dieu, 2 rue Viguerie, 31052 Toulouse cedex 9

Tél : 05 61 77 03 / Télécopie : 05 61 77 84 11

Investigateur principal :

RATTI Pietro Luca

4.1 Justification scientifique

La « normokinésie paradoxale » du TCSP

Pendant les comportements moteurs liés au TCSP, il est possible d'observer, chez les patients avec une MP en phase avancée, une « disparition » de l'état akinétique, malgré le fait que les concentrations plasmatiques de lévodopa sont censées être très faibles pendant les heures nocturnes.

La compréhension des mécanismes à la base de ce phénomène de « normokinésie paradoxale », qui demeurent inconnus pour le moment, permettra de mieux comprendre les dysfonctions des circuits neuronaux dans la MP, ce qui pourra aider à définir de nouvelles hypothèses thérapeutiques pour cette maladie.

Hypothèses physiopathologiques

L'interprétation fournie par Cochen De Cock et al. ²⁰ pour expliquer cette amélioration de l'état moteur pendant le TCSP est que, lors du TCSP, les commandes motrices corticales franchissent directement la voie pyramidale en court-circuitant les ganglions de la base. L'expression de ces comportements moteurs lors du sommeil paradoxal serait rendue possible en raison du dysfonctionnement des mécanismes troncocéphaliques inhibiteurs du tonus musculaire en sommeil paradoxal qui caractérise le TCSP.

Une hypothèse alternative, soutenue par des travaux plus récents ^{21, 22} pourrait être que, lors du sommeil paradoxal, l'activité des ganglions de la base soit modulée de façon différente par rapport à la veille, ce qui permettrait aux commandes motrices corticales de ne pas être inhibées par le circuit des ganglions de base.

4.2 Hypothèses de recherche et résultats attendus

Etant donné que les symptômes moteurs de la MP relèvent d'un dysfonctionnement au niveau des circuits des ganglions de la base, nous avons fait l'hypothèse que l'amélioration de l'état moteur observée des patients avec MP lors du TCSP pourrait être corrélée avec un changement du pattern de décharge des neurones du circuit des noyaux de la base, qui sera détecté par l'enregistrement des potentiels de champ local (LFPs) au niveau des NSTs.

Nous faisons l'hypothèse que l'activité électrique des noyaux sous thalamiques pendant les comportements moteurs phasiques du TCSP aura un pattern de décharge différent par rapport au pattern de décharge observé lors des mouvements volontaires chez des patients parkinsoniens en état de « *off* », malgré le fait que ces deux conditions (état de « *off* » et sommeil nocturne) soient caractérisées par le même état de déplétion dopaminergique.

Nous pensons que le pattern de décharge des neurones des NSTs pendant les comportements moteurs de type « phasique » du TCSP devrait au contraire être dans la même gamme de fréquence que celle observée lors de mouvements volontaires effectués en état de « *on* » chez ces mêmes patients.

4.3 Objectifs

1. Comparer l'activité électrique enregistrée au niveau des noyaux sous thalamiques par la technique des potentiels de champ local pendant les comportements moteurs du TCSP à l'activité électrique enregistrée à ce même niveau lors des mouvements volontaires en état de « *off* » chez des patients avec un TCSP secondaire à une MP.
2. Comparer l'activité électrique enregistrée au niveau des noyaux sous thalamiques par la technique des potentiels de champ local pendant les comportements moteurs du TCSP à l'activité électrique enregistrée à ce même niveau lors des mouvements volontaires en état de « *on* » chez des patients avec un TCSP secondaire à une MP.
3. Décrire l'activité électrique au niveau des noyaux sous thalamiques par la technique des potentiels de champ local pendant des périodes de sommeil paradoxal sans atonie par rapport au sommeil paradoxal normal (avec atonie).
4. Décrire l'activité électrique au niveau des noyaux sous thalamiques pendant les différents stades du sommeil (stades N1, N2, N3 du sommeil non-paradoxal et R ou sommeil paradoxal) et de la veille nocturne (confirmation des résultats d'une étude précédente).

4.4 Méthodologie

Population étudiée et critères de sélection

La participation à cette étude a été proposée à des patients en liste d'attente pour un traitement neurochirurgical de la MP par implantation d'électrodes pour la stimulation électrique à haute fréquence des NSTs et présentant un TCSP confirmé par vidéo-PSG nocturne.

Critères d'inclusion

- Hommes et femmes, de 35 à 70 ans, présentant une maladie de Parkinson idiopathique (critères UKPDSBB) vus en consultation au CHU de Toulouse au stade de fluctuations motrices;
- Présentant un trouble du comportement en sommeil paradoxal selon les critères de la International Classification of Sleep Disorders, 2ème édition (ICSD-2) ;
- Eligibles et ayant donné leur consentement éclairé au traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson par implantation d'électrodes pour la stimulation électrique à haute fréquence des noyaux sous thalamiques ;
- Ayant donné leur consentement éclairé pour la participation à l'étude ;
- Etant affiliés à un régime de sécurité sociale ou équivalent.

Critères de non inclusion

- Syndrome parkinsonien atypique ou secondaire ;
- Patient présentant des troubles cognitifs susceptibles de compromettre la qualité de compréhension et la participation du malade au protocole ainsi que la mesure des critères de jugement (Score à l'échelle DRS de Mattis ≥ 136) ;
- Patient sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice ;
- Femme enceinte ou allaitante ;
- Patient participant à une autre recherche comprenant une période d'exclusion toujours en cours à l'inclusion.

Justification des choix méthodologiques

Choix des objectifs de la recherche

Nous avons choisi de comparer les mouvements phasiques du TCSP aux mouvements volontaires réalisés en état de « *off* » afin de pouvoir comparer deux manifestations motrices très différentes dans deux conditions pour autant très similaires au plan de la pharmacocinétique des médicaments antiparkinsoniens. Le sommeil paradoxal se concentre dans les dernières heures de la période de sommeil nocturne, donc souvent loin d'une prise de lévodopa, le moment où les taux plasmatiques sont censés être les plus bas dans les 24 heures. La condition qui nous semble se rapprocher le plus du sommeil paradoxal sur le plan de la pharmacocinétique des médicaments antiparkinsoniens nous semblait l'état de « *off* »

Pour cette étude, le nombre de sujets nécessaire a été calculé pour une différence attendue importante (1,5 écart-type) du fait du caractère déterministe du critère de jugement principal (le spectre des fréquences de l'activité électrique des NSTs déterminant la nature du mouvement réalisé) entraînant une variabilité de la mesure faible.

Au plan clinique, il nous a semblé plus intéressant de comparer les mouvements phasiques du TCSP à une situation très différente, celle du « *off* », plutôt qu'à des mouvements volontaires en état de « *on* », cliniquement proches des mouvements normaux.

Il pourrait nous être reproché que les mouvements phasiques du TCSP ne sont pas comparables aux mouvements reproduits volontairement lors d'un état de « *off* » sur le modèle des premiers, du fait de l'akinésie et la bradykinésie intrinsèques à l'état de « *off* ». Cependant, il a été montré que l'activité électrique des NSTs (enregistrée par la technique des LFPs) est déjà modulée dans la phase préparatoire du mouvement de la même façon que lors de l'exécution du mouvement lui-même³⁴⁷. Donc, dans le cas où le mouvement volontaire mimant celui observé pendant le TCSP ne pourra être réalisé par le patient en état de « *off* », nous lui demanderons d'imaginer qu'il l'exécute.

Dans notre sélection des segments de tracés LFPs des NSTs, la phase préparatoire au mouvement (pour les mouvements volontaires en « *off* » et en « *on* ») sera incluse selon une méthodologie standardisée déjà appliquée³⁵². Une période d'enregistrement de même durée que celle précédant les mouvements volontaires sera utilisée pour l'enregistrement lors des mouvements du TCSP.

L'idée de comparer, en objectif secondaire, les comportements moteurs phasiques du TCSP aux mouvements volontaires en phase « *on* » nous permettra d'avoir une orientation physiopathologique pour d'autres études futures.

En effet, la différence attendue entre l'activité électrique des mouvements phasiques du TCSP et celle des mouvements volontaires en phase « *on* » devrait être trop fine pour être détectable sur cet échantillon. Cependant, évaluer les aspects

physiopathologiques de ces deux conditions nous permettra d'orienter les hypothèses futures plutôt vers une absence de différence ou vers une différence plus subtile que celle observée avec les états de « *off* ».

Définition de l'état de « *off* »

Depuis l'expérience de l'équipe soignante, il est rare d'observer des états de « *off* » spontanés dans la semaine qui suit l'implantation des électrodes cérébrales profondes au niveau des noyaux sous-thalamiques. Cela est dû à une modification fonctionnelle transitoire du circuit des ganglions de la base induit par l'implantation des électrodes, phénomène connu comme « effet lésionnel »³⁵³.

Nous avons, donc, décidé de réaliser les tests en état de « *off* » le matin du jour 2 ou du jour 3 après le réveil, la dernière prise médicamenteuse dopaminergique ayant été donnée la veille avant du coucher. Pour nous affranchir du ci-nommé « *sleep benefit* » (l'amélioration de l'état moteur au matin, dans l'heure qui suit le réveil, chez des sujets avec une MP, dont le mécanisme n'est pas élucidé), nous avons décidé de supprimer la première prise de lévodopa du matin et d'effectuer les tests en « *on* » dans la demi-heure précédant la prise médicamenteuse suivante.

Cette définition « pragmatique » de l'état de « *on* » est la même qui a été employée dans tous les études évaluant l'activité des NSTs lors d'une tâche motrice chez la MP^{347, 352, 354, 355}.

Choix de la population et des méthodes de sélection

Les patients avec MP pour lesquels l'indication d'un traitement neurochirurgical par implantation d'électrodes cérébrales profondes au niveau des NSTs sont des patients avec un syndrome parkinsonien sévère, chez lesquels le traitement pharmacologique traditionnel n'est plus à même de contrôler les fluctuations motrices, voire l'apparition d'un état akinétique pendant différents moments de la journée malgré l'obtention d'un contrôle satisfaisant des symptômes moteurs dans d'autres moments.

Les patients éligibles au traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson sont, donc, des patients qui, du fait de leurs fluctuations motrices, présentent des états de « *off* », le comparateur que nous avons choisi pour notre objectif principal.

Choix d'effectuer des enregistrements vidéo-polysomnographiques post-opératoires sur deux nuits

Dans l'expérience de l'équipe pluridisciplinaire de Toulouse, les patients présentent souvent une insomnie aiguë le lendemain de l'intervention chirurgicale d'implantation des électrodes profondes.

De ce fait, il sera probablement difficile d'obtenir des tracés VPSG de sommeil d'une durée suffisante la première nuit post-opératoire pour pouvoir détecter les comportements moteurs propres du TCSP, d'autant plus que le sommeil paradoxal est la

phase du sommeil la plus sensible à la privation du sommeil. Une expérience pilote des équipes de Paris Pitié-Salpêtrière et de Grenoble (données non publiées) semblerait aussi confirmer cette difficulté technique.

Afin d'augmenter la chance de pouvoir enregistrer des comportements moteurs en sommeil paradoxal, nous avons décidé de planifier des enregistrements sur deux nuits.

Aspects statistiques

Taille de l'étude

Etant donné le caractère déterministe du critère de jugement principal (le spectre des fréquences détermine la nature du mouvement), nous pouvons faire l'hypothèse d'une différence attendue importante de l'ordre de 1,5 écart-type ; il s'agira donc d'inclure 6 sujets. Afin de pallier à la perte de puissance inhérente à la réalisation de tests non paramétriques, ce chiffre sera majoré de 20%, ainsi le nombre de sujet à inclure sera de 8. Nous porterons ce nombre à 10 sujets afin de prévoir les éventuelles sorties d'études.

Analyse statistique

Analyse de l'objectif principal

La puissance moyenne de la bande des fréquences 8-30 Hz au spectre des fréquences enregistré au niveau des NSTs lors des mouvements phasiques du TCSP et lors des mouvements volontaires en phase « off » sera comparée à l'aide d'un test de Student pour séries appariées (ou un test non paramétrique de Wilcoxon si la normalité ou l'homoscédasticité des distributions ne sont pas vérifiées).

Analyse des objectifs secondaires

1. La comparaison de la puissance moyenne de la bande des fréquences 8-13 Hz, 14-30 Hz et 60-90 Hz du spectre des fréquences enregistré au niveau des NSTs lors des mouvements phasiques du TCSP et lors des mouvements volontaires en état de « off » sera réalisée identiquement à l'analyse de l'objectif principal.
2. La comparaison de la puissance moyenne de la bande des fréquences 8-30 Hz et 60-90 Hz au spectre des fréquences enregistré au niveau des NSTs lors des mouvements phasiques du TCSP et lors des mouvements volontaires en phase « on » sera réalisée identiquement à l'analyse de l'objectif principal.
3. La description du spectre des fréquences (puissances moyennes spectrales par bandes de fréquences et fréquence des pics) des potentiels de champ local enregistré au niveau des NSTs pendant des époques de sommeil paradoxal sans atonie et des époques de sommeil paradoxal avec atonie sera effectuée à l'aide du minimum, du

maximum, des moyennes, des écarts-type, de la médiane et de l'intervalle interquartile.

4. La description du spectre des fréquences (puissances moyennes spectrales par bandes de fréquences et fréquence des pics) des potentiels de champ local enregistrés au niveau des NSTs pendant des époques de sommeil non-paradoxal (les stades N1, N2, N3), le sommeil paradoxal (stade R) et la veille nocturne sera effectuée à l'aide du minimum, du maximum, des moyennes, des écarts-type, de la médiane et de l'intervalle interquartile.

4.5 Description de la recherche

Traitement neurochirurgical de la MP pendant l'étude

Déroulement de la procédure neurochirurgicale habituelle au CHU de Toulouse

Le protocole appliqué par l'équipe du CHU de Toulouse prévoit la mise en place des électrodes de stimulation cérébrale profonde pour chaque NST au cours de la même intervention. Cette procédure n'a pas été modifiée par l'exécution de notre protocole de recherche.

Première intervention.

Lors de la première intervention neurochirurgicale, qui a lieu dans le service de Neurochirurgie du Pr. Patrick Chaynes au CHU Rangueil, une électrode intracrânienne est implantée dans chaque noyau sous thalamique, de façon successive.

Un cadre de stéréotaxie est fixé sur le crâne du patient sous anesthésie locale au bloc opératoire. Le patient est ensuite emmené dans le service de neuroradiologie afin de réaliser le repérage anatomique de la cible par imagerie par résonance magnétique cérébrale et fusion image scanner en conditions stéréotaxiques. Une fois terminé le calcul théorique de la trajectoire et des coordonnées stéréotaxiques de chaque électrode, 5 microélectrodes sont descendues successivement de chaque côté par un microdescendeur électronique selon les coordonnées théoriques afin de réaliser le monitoring per-opératoire permettant d'optimiser le repérage de la cible NST théorique par les données de l'imagerie réalisée en situation de crâne fermé. L'intervention chirurgicale se déroule chez le patient éveillé, alors que le patient est sevré de tout traitement antiparkinsonien. Il bénéficie cependant d'une anesthésie locale ou d'une neurosédation légère pour les temps opératoires douloureux. Des enregistrements électrophysiologiques per-opératoires et des stimulations à haute fréquence sont réalisés pour chaque NST chez le patient éveillé afin de rechercher de chaque côté opéré la meilleure trajectoire possible, c'est-à-dire l'électrode pour lesquels les enregistrements d'activité multiunitaire du NST auront été de meilleure qualité et pour laquelle la stimulation n'aura pas entraîné d'effets indésirables. Les 5 microélectrodes sont enlevées et le neurochirurgien implante la macroélectrode définitive (Medtronic 3389-28).

La cicatrice chirurgicale est donc fermée et un scanner cérébral est réalisé dans un deuxième temps, en post-opératoire afin de vérifier que les trajectoires des deux électrodes définitives correspondent à la cible choisie de chaque côté. Cette vérification permet d'avoir la garantie du bon positionnement des électrodes au niveau des NSTs.

Deuxième intervention.

Quarante-huit heures après la première intervention, le patient revient au bloc opératoire de neurochirurgie afin de lui implanter, sous anesthésie générale, un boîtier de stimulation (Activa SC® Medtronic) dans une poche sous-cutanée au niveau thoracique et de relier chacune des deux électrodes définitives au stimulateur. Les électrodes sont reliées au boîtier par des câbles stériles, qui sont « tunnélisés » le long d'un trajet sous-cutané.

Entre les deux interventions chirurgicales, le patient est hospitalisé dans le service de Neurochirurgie et pendant cette période, les électrodes récemment implantées ne sont pas encore reliées aux stimulateurs.

Matériel pour la stimulation chronique à haute fréquence des NSTs

L'électrode de stimulation chronique est fournie par Medtronic, Minneapolis, MN, U.S.A. (modèle 3389-28). Il s'agit d'une électrode quadripolaire d'une longueur de 28 cm. Les quatre plots, chacun de 1,5 mm de longueur, sont situés à l'extrémité intracérébrale de l'électrode et sont séparés l'un de l'autre d'une distance de 0,5 mm.

Les électrodes de stimulation chronique implantées peuvent être utilisées pour enregistrer des signaux électriques intracérébraux, tant qu'elles ne sont pas encore reliées au boîtier stimulateur. L'extrémité de l'électrode sous le scalp est munie d'une prise mâle qui permettra dans un deuxième temps de connecter l'électrode au boîtier de stimulation à haute fréquence (modèle 37603, Neurostimulateur Activa SC® Medtronic).

L'extrémité de l'électrode sous le scalp peut aussi être reliée à une extension percutanée temporaire stérile (modèle 3550-05 Medtronic), qui permet de réaliser des enregistrements de LFPs en la connectant à la tête de l'appareil de polygraphie EEG portable, grâce à un câble spécifique.

Procédures spécifiques à l'étude

Pendant la période entre les deux interventions chirurgicales, le patient étant hospitalisé en Neurochirurgie, l'extrémité de chaque électrode sous le scalp est reliée à une extension percutanée temporaire stérile 3550-05 Medtronic, qui sort de la cicatrice chirurgicale et du pansement et qui est connectée à la tête de l'appareil de polysomnographie portable afin d'enregistrer des LFPs au niveau des NSTs.

Vidéo-polysomnographie nocturne et diurne

Vidéo-polysomnographie nocturne couplée à l'enregistrement de LFPs au niveau des NSTs

La vidéo-PSG nocturne est effectuée dans le Service de Neurochirurgie (Pr. Patrick Chaynes) du CHU de Toulouse par un polysomnographe Comet AS-40 plus® Grass Technologies, West Warwick, RI, U.S.A., avec les canaux EEG intracérébraux au niveau des NSTs gauche et droit (dérivations bipolaires sur les 4 plots), EEG de scalp conventionnel à 8 dérivations (Fp1, Fp2, Fz, Cz, O1, O2 référés à une dérivation biauriculaire A1+A2, placées selon le système 10-20) et une électrode de terre et une de référence, EOG, EMG du muscle mentonnier, des muscles biceps et tibiaux antérieurs, capteur de flux aérien oro-nasal, capteurs d'effort thoraco-abdominal, EMG des muscles intercostaux, système de 5 accéléromètres (au niveau du chef et des 4 membres) synchronisé aux tracés, oxymètre de pouls, ECG, enregistrement sonore et visuel infrarouge synchronisés. Les dérivations EEG choisies tiennent compte de la localisation de la cicatrice chirurgicale pour l'implantation des électrodes intracérébrales, qui empêchent de placer les électrodes de scalp au niveau des dérivations C3/C4 (et F3/F4) indiquées dans les recommandations internationales ⁴². L'utilisation de ce montage modifié ne compromettra pas la qualité des enregistrements pour l'évaluation de l'activité EEG de sommeil, étant donné que cette activité est aussi bien explorée par des électrodes de scalp placées sur la ligne médiane.

Cet enregistrement est couplé avec les canaux EEG intracérébraux des électrodes quadripolaires Medtronic 3389-28 récemment implantées, qui serviront pour enregistrer les potentiels de champ local au niveau des NSTs. Nous utiliserons des dérivations bipolaires entre les différents plots de chaque électrode, avec une référence extracérébrale commune avec l'EEG de scalp.

Electrodes sous-cutanés Subdermal Wire Electrodes

Pour l'EEG de scalp conventionnel, nous utilisons des électrodes sous cutanées mono usage stériles, souples, en argent et chlorure d'argent (Subdermal Wire Electrodes, SWE, Ives EEG solutions Inc., Newburyport, MA, U.S.A.), compatibles avec la réalisation d'un scanner ³⁵⁶. Ces électrodes sont mises en place par l'investigateur principal au bloc opératoire avant la réalisation du pansement occlusif. Nous ne pouvons pas utiliser des électrodes cupules EEG conventionnelles car elles peuvent créer des artéfacts à type « *star burst* » sur le scanner de contrôle post opératoire ³⁵⁷

L'utilisation de ces électrodes spécifiques sous-cutanées SWE, par rapport à des électrodes de scalp standard, permet aux patients de pouvoir bénéficier du scanner cérébral post-opératoire (réalisé pour vérifier le correct emplacement des électrodes niveau de NSTs), sans modifier la gestion routinière du patient par rapport à la procédure

chirurgicale. L'utilisation des électrodes SWE a déjà donné de bons résultats dans l'enregistrement de l'EEG de sommeil³⁵⁸. Ces électrodes présentent un risque inférieur de complications infectieuses, par rapport aux électrodes classiques, du fait des propriétés antimicrobiennes de l'argent et, du fait de leur souplesse. Elles ont aussi un risque inférieur de se déplacer de façon accidentelle par rapport à des électrodes de surface collées sur le scalp³⁵⁹. Par rapport à d'autres types d'électrodes de scalp, non stériles et réutilisables, les électrodes SWE (stériles et mono usage) offrent de plus l'avantage de ne pas nécessiter de pâte ni de gel conducteurs, qui pourraient représenter un risque infectieux surajouté pour les patients du fait de la contiguïté avec la cicatrice chirurgicale récente. La facilité et la rapidité de leur positionnement permettent aussi d'éviter un allongement de la durée de la sédation déjà prévue pour cette suture.

Vidéo-polysomnographie diurne couplée à l'enregistrement de LFPs au niveau des NSTs

Les enregistrements diurnes sont réalisés avec le même équipement et selon les mêmes procédures employées pour les enregistrements nocturnes.

Déroulement des enregistrements pendant l'étude

L'équipement pour vidéo-PSG nocturne est monté sur un chariot qui permet de le déplacer facilement. Le système est installé chaque fois dans la chambre du patient, qui dort dans une chambre individuelle en Neurochirurgie. Grâce à un PC portable connecté au système d'acquisition placé dans une pièce de surveillance à proximité de la chambre du patient, il est possible de surveiller en direct et de façon continue le patient par l'intermédiaire du système vidéo infrarouge et le tracé polysomnographique.

L'enregistrement nocturne est effectué de 22h00 à 7h00 et surveillé en direct par un infirmier, un technicien ou un médecin expert en troubles du sommeil qui est dédié à la surveillance du patient participant à l'étude et du tracé polysomnographique lors de la vidéo-PSG nocturne.

Analyse spectrale des tracés EEG des noyaux sous thalamiques

Pour chaque pattern de comportement moteur phasique observé, nous analyserons le signal correspondant aux potentiels de champ local des NSTs en trois situations cliniques différentes, identifiées par une analyse visuelle du tracé polysomnographique et des enregistrements audio-visuels synchronisés associés.

Il y aura trois typologies de comportements moteurs :

- a. mouvement réalisé lors d'un événement lié au TCSP ;
- b. mouvement reproduit de façon volontaire par le même sujet en état de « *off* » (ou à la phase préparatoire du mouvement, au cas où l'akinésie empêcherait l'exécution du mouvement lui-même) ;
- c. mouvement reproduit de façon volontaire par le même sujet en état de « *on* ».

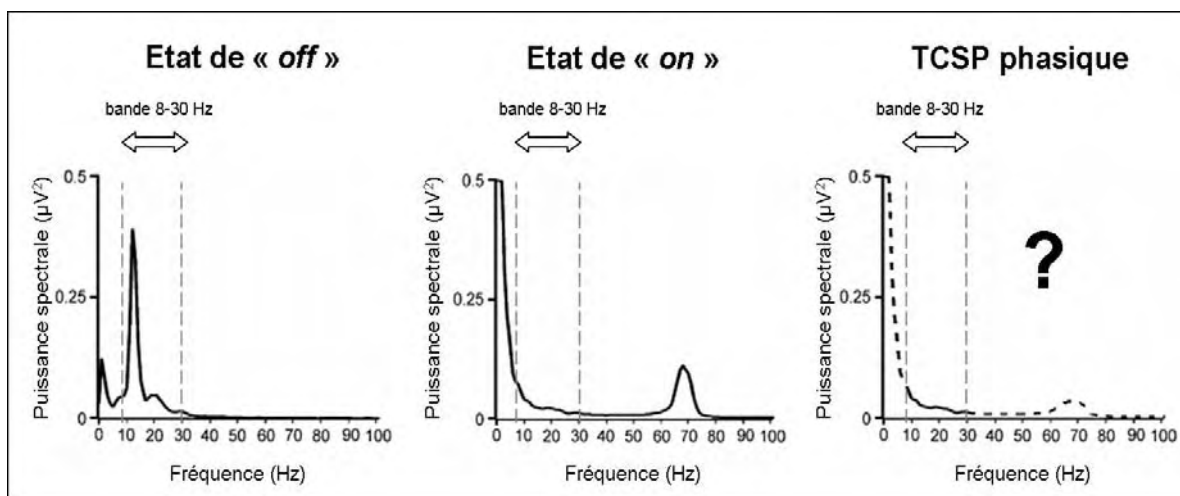
Des segments de tracé LFPs des NSTs, seront sélectionnés et exportés en format EDF (European Data Format). Le segment de tracé sélectionné correspondra au NST controlatéral au mouvement observé. Lors des mouvements bilatéraux, les segments de tracé des deux NSTs seront sélectionnés. La même dérivation bipolaire sera utilisée pour un patient et un NST donné pour l'enregistrement en condition TCSP, de « *off* » et de « *on* ».

Les tracés en format EDF seront anonymisés (par les initiales du patient suivi d'un numéro attribué par ordre chronologique d'inclusion) et leurs repères temporels seront masqués dans les fichiers par une personne différente de l'investigateur principal, afin que l'investigateur principal puisse conduire une analyse des tracés LFPs en aveugle du type de mouvement (TCSP ou patient en état de « *off* » ou patient en état de « *on* »).

Les tracés LFPs en format EDF seront importés dans le logiciel Matlab afin d'être analysés en collaboration avec l'équipe Grenobloise (Dr. David et Dr. Bastin). Les signaux seront analysés par deux méthodes. Tout d'abord, les signaux LFPs seront décomposés dans le domaine « temps-fréquence » grâce à une transformation en ondelettes. Ce type d'analyse permet de quantifier à chaque instant et pour chaque fréquence la puissance observée au sein du NST. Ces puissances seront ensuite normalisées par rapport à une période de référence afin d'obtenir un Z score. Une seconde analyse sera réalisée avec la transformée rapide de Fourier (Fast Fourier Transform, FFT). Les 20 secondes précédant les 3 types de mouvements seront découpées en morceaux de 2 secondes, et sur chacun de ces 10 intervalles de temps, nous appliquerons une FFT. La valeur moyenne de la puissance pour chaque bande de fréquence d'intérêt (8-13 Hz, 14-30 Hz et 60-90 Hz) sera extraite en moyennant ces 10 valeurs.

L'activité LFPs des NSTs sera évaluée pour les deux bandes de fréquences 8-30 Hz et 60-90 Hz ^{22, 343}. La puissance spectrale moyenne de chaque bande de fréquence sera calculée. Les pics des fréquences dominantes seront aussi identifiés.

Figure 4



Spectres des fréquences (transformée rapide de Fourier, FFT) des LFPs enregistrés au niveau des NSTs chez des patients parkinsoniens en état de « off », en état de « on » et spectre des fréquences attendu lors d'un comportement moteur phasique du TCSP.

Le critère de jugement principal est la puissance moyenne de la bande des fréquences 8-30 Hz au spectre des fréquences lors des mouvements phasiques du TCSP et lors des mouvements volontaires en état de « off ».

Organisation de l'insu

Chaque segment de tracé à analyser sera répertorié par code du sujet, date et heure d'enregistrement et condition dans laquelle le mouvement a été réalisé (sommeil paradoxal, veille un état de « off », veille en état de « on »). Un code numérique sera assigné de façon aléatoire à chaque segment de tracé. Une liste de correspondance sera établie afin de pouvoir associer, après l'analyse spectrale, chaque segment de tracé à son propre spectre de fréquence.

Les tracés seront donc exportés en format EDF, anonymisés et la correspondance au sujet et les repères temporels seront masqués dans les fichiers, par une personne différente de l'investigateur principal. L'investigateur principal n'aura ainsi pas connaissance du sujet auquel les enregistrements appartiennent ni des conditions d'enregistrement du tracé (sommeil paradoxal, veille un état de « on », veille en état de « off »). Une lettre alphabétique (A, B ou C) sera aussi assignée de façon aléatoire à chacune de ces trois situations. La correspondance entre les lettres et les conditions de réalisation du mouvement restera inconnue pour l'investigateur principal et le statisticien.

4.6 Critères de jugement

Critère de jugement principal

Puissance moyenne de la bande des fréquences 8-30 Hz du spectre des fréquences enregistré au niveau des NSTs lors des mouvements phasiques du TCSP et lors des mouvements volontaires en état de « *off* ».

Critères de jugement secondaires

1. Puissance moyenne de la bande des fréquences 8-13 Hz, 14-30 Hz et 60-90 Hz du spectre des fréquences enregistré au niveau des NSTs lors des mouvements phasiques du TCSP et lors des mouvements volontaires en état de « *off* » ;
2. Puissance moyenne de la bande des fréquences 8-30 Hz et 60-90 Hz du spectre des fréquences enregistré au niveau des NSTs lors des mouvements phasiques du TCSP et lors des mouvements volontaires en état de « *on* » ;
3. Spectre des fréquences (puissances moyennes spectrales par bandes de fréquences et fréquence des pics) enregistré au niveau des NSTs pendant des époques de sommeil paradoxal sans atonie et des époques de sommeil paradoxal avec atonie ;
4. Spectre des fréquences (puissances moyennes spectrales par bandes de fréquences et fréquence des pics) enregistré au niveau des NSTs pendant des époques de sommeil non-paradoxal (les stades N1, N2, N3), le sommeil paradoxal (stade R) et la veille nocturne.

4.7 Etat d'avancement du projet

Ce projet a reçu un financement dans le cadre d'une Appel d'Offres Locales 2012 du CHU de Toulouse.

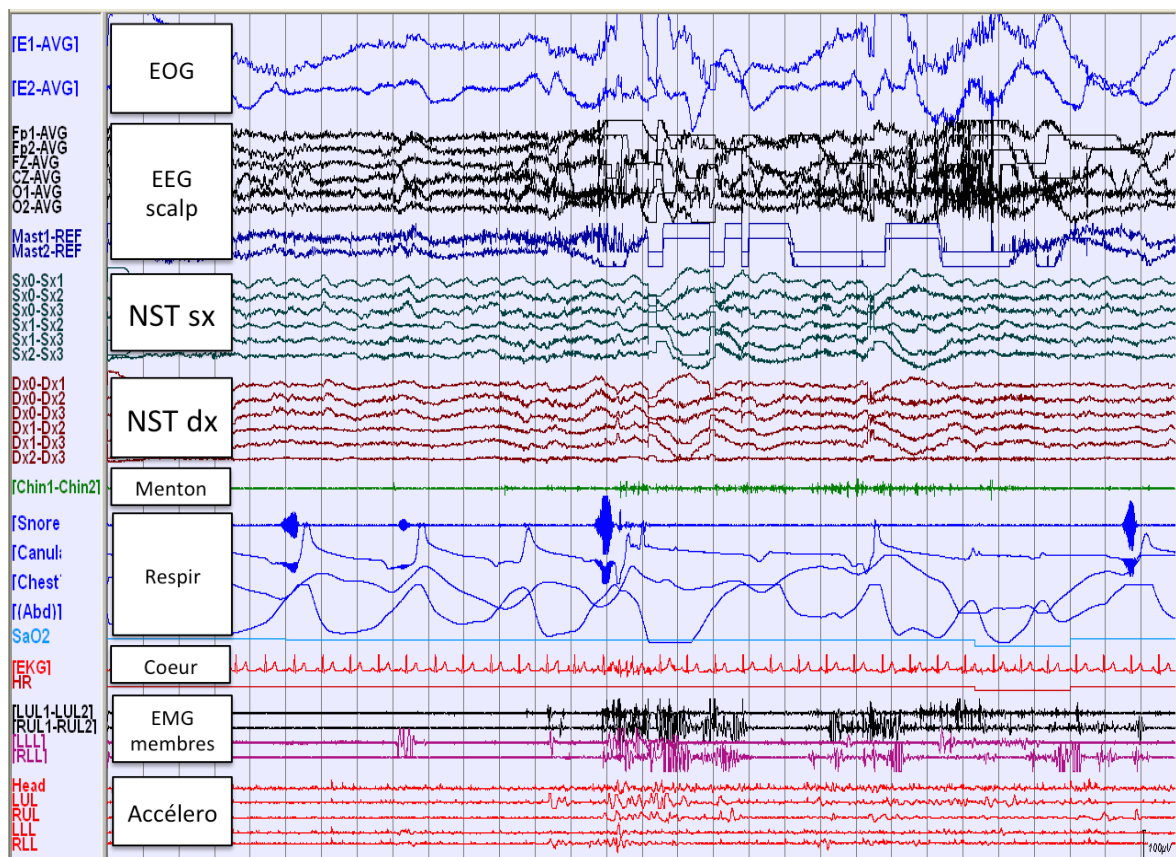
Il est inscrit sur le site www.clinicaltrials.gov: N° identifiant: NCT01886131.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Ouest et Outre-Mer II le 4 avril 2013 et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) le 21 mars 2013.

Le premier patient a été inclus dans l'étude le 1er Juillet 2013.

Trois patients ont été recrutés jusqu'à présent sur les 10 prévus. Un exemple de vidéo-PSG couplée à l'enregistrement de LFPs des NSTs est montré dans la figure 5, ci-dessous.

Figure 5



Exemple d'un tracé vidéo-PSG d'un épisode de TCSP pendant la nuit 2 chez le patient n.2 inclus dans l'étude Rêves Park NST. Epoque de 30 secondes.

NST dx, NST sx : Tracés de potentiels de champ local du noyau sous thalamique droit et gauche, respectivement.

Chapitre V : Conclusions

5.1 Contribution scientifique du travail de thèse

Dans les trois articles de cette thèse, j'ai examiné trois aspects particuliers et peu étudiés jusqu'à présent concernant le sommeil des patients avec MP, DCL/DMP et AMS: l'insomnie, les comportements moteurs simples et complexes à partir d'éveils du sommeil (AMBEs) et, parmi ces derniers, j'ai focalisé mon intérêt sur les comportements parasomniaques du sommeil non-paradoxal (NPBs).

Dans le premier article, nous avons montré que les symptômes d'insomnie sont plus fréquents chez des patients avec une MP par rapport à des malades atteints d'autres conditions médicales et que les symptômes d'insomnie sont en relation avec la durée de la MP, mais pas avec des aspects moteurs ou non-moteurs liés à la MP.

Les altérations biochimiques et fonctionnelles liées à la neurodégénérescence des circuits régulateurs de l'activité veille-sommeil pourraient représenter le facteur prédisposant d'insomnie chez les patients parkinsoniens. Des anomalies dans un ou plusieurs composants de ce commutateur veille-sommeil, présents déjà depuis les phases précoces de la MP ¹²⁵⁻¹²⁷ et progressant dans le temps avec l'évolution de la maladie pourraient provoquer une insomnie, d'un côté, ou du sommeil involontaire pendant la journée, de l'autre ^{49 560}.

Dans le deuxième et le troisième article, nous nous sommes intéressés à une problématique fréquente chez les patients atteints de MP, DCL ou AMP, c'est-à-dire la présence de mouvements ou comportements plus ou moins complexes et dérangeants liés au sommeil, pour lesquels les patients demandent souvent un avis médical.

Nous avons proposé d'étiqueter les phénomènes comportementaux à expression motrice (y compris le TCSP) observés chez les patients avec synucléinopathies, sous la définition générale de « comportements parasomniaques » (« *Parasomnia Behaviors* ») ^{36 535}. Dans tous ces épisodes, les patients semblent se comporter comme s'il étaient en train de vivre leur rêve en y participant de façon active (et l'exprimant par des mouvements plus ou moins complexes de leurs membres, corps, visage ou du larynx, ou par des comportements moteurs plus élaborés), comme dans le cas de TCSP ou pseudo-TCSP ^{33, 360}, ou de vivre activement et interagir avec une mise en scène onirique survenant lors d'états intermédiaires de conscience ou d'activation motrice entre le sommeil et un réveil qui se produit ^{33 269, 143 592, 361 9, 362 602}.

Le terme « comportements parasomniaques » serait, donc, une définition anamnétique indépendante de la physiopathologie ou de la signification clinique des événements parasomniaques eux-mêmes.

Seul l'examen vidéo-polysomnographique permettra de distinguer les différents sous-types de comportements parasomniaques entre eux^{33 269, 36 535, 143 592, 363 594} :

(a) TCSP ;

(b) comportements moteurs à partir d'éveil du sommeil paradoxal ou du sommeil non-paradoxal (« Arousal-Related Motor-Behavioral Events » ou « AMBEs »)

et, entre ces derniers,

(b1) épisodes survenant lors d'un réveil du sommeil paradoxal ou

(b2) du sommeil non-paradoxal (NPBs) ou

(b3) d'un sommeil dissocié où il n'est pas possible de distinguer le sommeil paradoxal du sommeil non-paradoxal.

Dans le deuxième article, nous avons rapporté pour la première fois des AMBEs chez des patients avec une DCL/DMP, et pas seulement chez des patients avec une MP. En particulier, nous avons décrit pour la première fois des AMBEs à partir d'éveils du sommeil non-paradoxal chez des patients avec DCL ou DMP.

Dans notre série, les comportements parasomniaques étaient globalement plus fréquents chez les patients atteints de DCL/DMP que chez ceux atteints de la MP. Néanmoins, leur présence semblerait être un signe de maladie avancée plutôt qu'un stigmate spécifique de démence.

Cette étude évoque un lien possible entre les parasomnies autres que le TCSP – c'est-à-dire les AMBEs – et la présence d'une détérioration cognitive plus sévère chez les patients dans le spectre MP-DCL.

Dans le troisième article, nous avons posé l'accent sur les comportements parasomniaques à partir d'éveils du sommeil non-paradoxal (NPBs), phénomène jusqu'à présent peu étudié. Dans cet article, nous décrivons systématiquement pour la première fois les aspects sémiologiques (à la vidéo-PSG) des NPBs dans une population sélectionnée de patients avec une MP, DCL/DMP et AMS.

Parmi les événements observés à la vidéo-PSG, nous avons identifié deux patterns comportementaux, que nous avons appelé « élémentaires » et « confusionnels ».

Par l'analyse du spectre des fréquences EEG dans la période précédant ces événements, nous avons montré que ces phénomènes diffèrent par rapport aux parasomnies d'éveil (parasomnies NREM) « classiques » de l'enfance, selon les données à notre disposition dans la littérature^{65, 213, 214}.

Les NPBs sembleraient représenter des phénomènes plutôt rares, à début tardif, observés dans les synucléinopathies, probablement liés à la neurodégénérescence.

Dans l'ensemble, les résultats des travaux de cette thèse sembleraient suggérer que l'insomnie et les comportements moteurs simples ou complexes à partir d'éveil du sommeil paradoxal et non-paradoxal (AMBEs, qui incluent aussi les NPBs) pourraient être vus, tels que le TCSP, comme des expressions cliniques d'une altération fonctionnelle des circuits régulateurs de l'activité veille-sommeil et du déclin cognitif dus à la neurodégénérescence liée à la MP, la DCL/DMP et l'AMS, probablement témoins de maladie plus avancée.

Ces altérations fonctionnelles de l'activité veille-sommeil se manifesteraient à trois niveaux de la régulation du sommeil et de la vigilance et de l'activation corticale :

- a) sur le contrôle moteur pendant le sommeil, ce qui exercerait un effet facilitateur sur les mouvements ou les comportements liés au sommeil pour se manifester pendant le sommeil (paradoxal et non-paradoxal) lors du TCSP et/ou dans les AMBEs.
- b) sur la balance veille-sommeil (et sur sa stabilisation par le système hypocrétinergique), qui contrôle le niveau de vigilance, l'alternance veille-sommeil avec des transitions nettes entre ces deux états, permettant, d'un côté, de garder un sommeil nocturne stable et perçu comme de bonne qualité, de l'autre, un niveau de vigilance optimal pendant les heures diurnes.

L'insomnie représenterait l'un des deux extrêmes du spectre des troubles du sommeil dus à une dysfonction de cette balance, l'autre extrême étant la somnolence diurne excessive et les attaques de sommeil inappropriés. Une altération à ce niveau pourrait aussi expliquer les aspects particuliers de l'insomnie dans la MP, avec une latence d'endormissement normale, et même réduite, et une efficacité et une qualité subjectives du sommeil réduites, probablement en lien avec une fragmentation du sommeil nocturne intrinsèque à la maladie ¹³⁴.

Une balance veille-sommeil défaillante aurait aussi un rôle facilitateur sur les parasomnies à partir d'éveils du sommeil paradoxal ou non-paradoxal (AMBEs)

- c) sur les circuits impliqués dans la redirection de l'attention vers le monde extérieur, soit vers l'introspection lors des transitions sommeil-veille et de la sélection et l'intégration des informations perceptives de l'environnement extérieur lors de ces mêmes transitions.

Il est possible qu'une altération à ce niveau représente un facteur déterminant important des AMBEs, et des NPBs en particulier.

Les comportements moteurs du sommeil paradoxal et non-paradoxal représenteraient des « fenêtres » permissives pour l'exploration de l'activité mentale pendant le sommeil. Dans les AMBEs (et, parmi ceux-ci dans les NPBs en particulier),

cette fenêtre serait représentée par une défaillance des mécanismes de la vigilance (« *arousal* »), attentionnels et de processing cognitif lors des transitions du sommeil à la veille, tandis que, dans le TCSP, par une défaillance du contrôle moteur.

Par l'étude Rêves Park NST, nous avons mis en place un protocole d'exploration du sommeil chez des patients bénéficiant d'une chirurgie d'implantation d'électrodes intracérébrales au niveau des noyaux sous-thalamiques en vue d'une stimulation cérébrale profonde pour le traitement de la MP, avec l'idée de regarder à travers de cette « fenêtre permissive » sur le sommeil paradoxal des patients parkinsoniens et la façon dont il module l'activité pathologique du NST chez ces patients.

Notre idée est d'utiliser les comportements moteurs phasiques du TCSP comme modèle clinique et électrophysiologique de mouvements normaux chez des patients avec MP²⁰. La physiopathologie de l'akinésie et la bradykinésie parkinsoniennes n'a pas encore été complètement élucidée. Nous souhaitons apporter ainsi des arguments de type « Médecine Expérimentale » aux observations cliniques présentes en littérature²⁰ et confirmées par notre expérience quotidienne. Cette étape, par une étude pilote, nous paraît nécessaire avant d'envisager d'autres types d'études de plus ample envergure.

Un des intérêts de cette approche est qu'elle représente un modèle physiopathologique complémentaire aux modèles traditionnels.

5.2 Perspectives

Les résultats présentés dans cette thèse apportent des contributions pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents à l'insomnie et aux comportements moteurs à partir d'éveils du sommeil paradoxal et non-paradoxal dans les synucléinopathies. Le développement des connaissances physiopathologiques est un point de départ fondamental pour l'amélioration de la prise en charge des patients affectés par ces maladies et pour le développement futur de stratégies thérapeutiques innovantes.

Par rapport à l'insomnie, des études ultérieures seraient envisageables, par exemple :

- portant sur une caractérisation physiopathologique des patients avec une MP, DCL ou AMS avec insomnie vs. non-insomniaques, par l'intermédiaire de techniques de neuroimagerie morphologique, métabolique et fonctionnelle, afin de mettre en évidence les structures cérébrales impliquées dans la genèse de ce trouble du sommeil chez ces patients ;
- évaluant les aspects circadiens et homéostatiques ;
- prenant en compte les relations entre insomnie nocturne somnolence diurne excessive, à présent non élucidées.

Concernant les comportements parasomniaques du sommeil non-paradoxal dans les synucléinopathies (NPBs), phénomène encore assez peu connu, de futures investigations pourraient être envisagées :

- afin de confirmer nos résultats préliminaires sur de plus grandes populations, aussi incluant des patients avec une DCL ;
- portant sur l'EEG de scalp à haute densité d'électrodes couplé avec techniques d'imagerie fonctionnelle, et analyse du signal par méthodes de localisation de sources ou analyses de cohérence, afin de définir de façon plus détaillée les circuits neuronaux impliqués dans ces phénomènes ;
- associant une évaluation systématique du contenu onirique lors de ces réveils.

L'étude pilote Rêves Park NST propose une approche physiopathologique innovante pour l'étude du contrôle moteur dans la MP, en explorant les interrelations entre le circuit des noyaux de la base et des aspects physiologiques et altérés du sommeil.

Cette approche pourrait aider à mieux comprendre la physiopathologie de l'akinésie et de la bradykinésie caractérisant le syndrome parkinsonien.

Cette étude physiopathologique permettra aussi de mieux comprendre le rôle du NST dans des phénomènes moteurs non explorés jusqu'ici, comme les comportements moteurs simples et complexes liés au sommeil dans la MP.

La réflexion autour du projet Rêves Park NST, sa mise en place technique et logistique au CHU de Toulouse nous a permis également de mettre au point un protocole expérimental qui pourra avoir d'autres applications possibles. En effet, la plupart des études utilisant des électrodes implantées pour la stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques (avant que ces mêmes électrodes soient reliées aux stimulateurs) jusqu'à présent se sont limitées à des paradigmes qui n'ont été appliqués qu'au bloc opératoire.

En revanche, la méthode que nous avons mise au point pourrait être appliquée dans d'autres protocoles expérimentaux dans les 24 ou 48 heures suivant l'implantation des électrodes cérébrales profondes. Son domaine d'application, par exemple, pourrait prévoir l'étude :

- du rôle du sommeil dans l'apprentissage moteur, avec des tâches répétées avant et après une période de sommeil nocturne ou diurne ;
- de la variation circadienne de l'activité des noyaux sous-thalamiques lors de l'exécution de tâches motrices dans de différents moments de la journée ;
- des altérations de conscience induits par l'effet des médicaments avec des propriétés anesthésiques ou sédatives utilisés dans le contexte de la chirurgie de la MP et/ou de leurs effets sur les processus cognitifs ;
- de la réponse des neurones des NSTs à des stimulations nociceptives et non nociceptives chez des patients parkinsoniens opérés qui présentent des douleurs chroniques (thématique de recherche active au sein de l'unité Inserm 825 de Toulouse).

Cette étude a permis de consolider une collaboration avec l'équipe de l'Institut de Neurosciences de Grenoble (Dr. Olivier David, Dr. Julien Bastin). Un projet de recherche commun sur le rôle du circuit des noyaux de la base dans le processus décisionnel dans l'apprentissage induit par des récompenses et l'apprentissage induit par des punitions a aussi débuté comme étude ancillaire de l'étude Rêves Park NST et réalisée sur les patients n°2 et 3 inclus.

Les résultats préliminaires de cette étude ancillaire ont constitué le sujet d'un travail de Master 2 Recherche d'une étudiante de l'Université Paul Sabatier, M.lle Brigita Malagurski, soutenue en juin 2014. Ce travail a été récompensé par une bourse de thèse.

Enfin, la poursuite de cette étude permettra de développer une collaboration entre l'équipe de l'Unité 825 de l'Inserm et le CHU de Toulouse et le « Neurocentro della Svizzera Italiana » de Lugano, Suisse, où je travaille depuis décembre 2013. En effet, l'équipe de Neurologie du Neurocentro, dont la direction de la recherche scientifique a été assurée très récemment par le Pr. Alain Kaelin-Lang, expert en troubles du mouvement et des enregistrements de LFPs, a commencé une réflexion autour de la mise en place d'un programme de recherche multidisciplinaire sur l'exploration des troubles du sommeil dans la MP, avec l'intention de développer des projets aussi portants sur la méthode mise au point dans l'étude Rêves Park NST.

Bibliographie

1. Oerlemans WG, de Weerd AW. The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community-based survey. *Sleep Med* 2002;3:147-149.
2. Arnulf I, Leu S, Oudiette D. Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Current opinion in neurology* 2008;24:472-477.
3. Giannoccaro MP, Antelmi E, Plazzi G. Sleep and movement disorders. *Current opinion in neurology* 2013;26:428-434.
4. Pao WC, Boeve BF, Ferman TJ, et al. Polysomnographic findings in dementia with Lewy bodies. *The neurologist* 2013;19:1-6.
5. Terzaghi M, Arnaldi D, Rizzetti MC, et al. Analysis of video-polysomnographic sleep findings in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2013;28:1416-1423.
6. Vetrugno R, Provini F, Cortelli P, et al. Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. *Sleep Med* 2004;5:21-30.
7. Thommessen B, Aarsland D, Braekhus A, Oksengaard AR, Engedal K, Laake K. The psychosocial burden on spouses of the elderly with stroke, dementia and Parkinson's disease. *International journal of geriatric psychiatry* 2002;17:78-84.
8. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1641-1649.
9. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, Group NV. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:399-406.
10. Avidan A, Hays RD, Diaz N, et al. Associations of sleep disturbance symptoms with health-related quality of life in Parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2013;25:319-326.
11. Rolinski M, Szewczyk-Krolikowski K, Tomlinson PR, et al. REM sleep behaviour disorder is associated with worse quality of life and other non-motor features in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:560-566.
12. Arnulf I. Maladies neurodégénératives et sommeil. In: Billiard M, Dauvilliers Y, eds. *Les troubles du sommeil*, 2ème édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson SAS, 2012: 285-296.
13. Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology* 2003;61:40-45.
14. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007;130:2770-2788.
15. Luppi PH, Clement O, Sapin E, et al. The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder. *Sleep Med Rev* 2011;15:153-163.
16. Manni R, Sinforiani E, Pacchetti C, Zucchella C, Cremascoli R, Terzaghi M. Cognitive dysfunction and REM sleep behavior disorder: key findings in the literature and preliminary longitudinal findings. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 2013;89:213-217.

17. Manni R, Terzaghi M, Ratti PL, Repetto A, Zangaglia R, Pacchetti C. Hallucinations and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: dream imagery intrusions and other hypotheses. *Consciousness and cognition* 2011;20:1021-1026.
18. Cochen De Cock V, Vidailhet M, Arnulf I. Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:254-266.
19. Cochen De Cock V, Debs R, Oudiette D, et al. The improvement of movement and speech during rapid eye movement sleep behaviour disorder in multiple system atrophy. *Brain* 2011;134:856-862.
20. Cochen De Cock V, Vidailhet M, Leu S, et al. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain* 2007;130:450-456.
21. Stefani A, Galati S, Peppe A, et al. Spontaneous sleep modulates the firing pattern of parkinsonian subthalamic nucleus. *Exp Brain Res* 2006;168:277-280.
22. Urrestarazu E, Iriarte J, Alegre M, et al. Beta activity in the subthalamic nucleus during sleep in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:254-260.
23. Valls-Solé J, Compta Y, Costa J, Valdeoriola F, Rumia J. Human central nervous system circuits examined through the electrodes implanted for deep brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1219-1231.
24. McKeith I. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: where two worlds collide. *Pract Neurol* 2007;7:374-382.
25. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71:670-676.
26. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872.
27. Mondon K, Gochard A, Marque A, et al. Visual recognition memory differentiates dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:738-741.
28. McKeith I. Commentary: DLB and PDD: the same or different? Is there a debate? *International psychogeriatrics / IPA* 2009;21:220-224.
29. Ballard C, Ziabreva I, Perry R, et al. Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. *Neurology* 2006;67:1931-1934.
30. Lippa CF, Duda JE, Grossman M, et al. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology* 2007;68:812-819.
31. Aarsland D, Londos E, Ballard C. Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies: different aspects of one entity. *International psychogeriatrics / IPA* 2009;21:216-219.
32. Poryazova R, Waldvogel D, Bassetti CL. Sleepwalking in patients with Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64:1524-1527.
33. Manni R, Terzaghi M, Repetto A, Zangaglia R, Pacchetti C. Complex paroxysmal nocturnal behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:985-990.
34. Oberholzer M, Poryazova R, Bassetti CL. Sleepwalking in Parkinson's disease: a questionnaire-based survey. *J Neurol* 2011;258:1261-1267.
35. Di Fabio N, Poryazova R, Oberholzer M, Baumann CR, Bassetti CL. Sleepwalking, REM sleep behaviour disorder and overlap parasomnia in patients with Parkinson's disease. *European neurology* 2013;70:297-303.
36. Ratti PL, Terzaghi M, Minafra B, et al. REM and NREM sleep enactment behaviors in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies. *Sleep Med* 2012;13:926-932.

37. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
38. Backhaus J, Junghanns K, Broocks A, Riemann D, Hohagen F. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *J Psychosom Res* 2002;53:737-740.
39. Edinger JD, Bonnet MH, Bootzin RR, et al. Derivation of research diagnostic criteria for insomnia: report of an American Academy of Sleep Medicine Work Group. *Sleep* 2004;27:1567-1596.
40. Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Lichstein KL, Morin CM. Recommendations for a standard research assessment of insomnia. *Sleep* 2006;29:1155-1173.
41. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.1. Available at <http://www.aasm.org>2014.
42. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson ALJ, Quan SF, Medicine ftAAoS. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications. 2007.
43. Achermann P. EEG analysis applied to sleep. *Epileptologie* 2009;26:28-33.
44. Carskadon MA, Dement WC. Chapter 2 - Normal human sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 5th edition. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2011: 17-26.
45. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953;118:273-274.
46. Jouvet M, Michel F, Courjon J. [On a stage of rapid cerebral electrical activity in the course of physiological sleep]. *Comptes rendus des seances de la Societe de biologie et de ses filiales* 1959;153:1024-1028.
47. Jouvet M, Michel F. [Electromyographic correlations of sleep in the chronic decorticate & mesencephalic cat]. *Comptes rendus des seances de la Societe de biologie et de ses filiales* 1959;153:422-425.
48. Siegel JM. The neurobiology of sleep. *Seminars in neurology* 2009;29:277-296.
49. Saper CB. The neurobiology of sleep. *Continuum* 2013;19:19-31.
50. Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, Saper CB. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 1996;271:216-219.
51. Gallopin T, Fort P, Eggermann E, et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature* 2000;404:992-995.
52. Fort P, Bassetti CL, Luppi PH. Alternating vigilance states: new insights regarding neuronal networks and mechanisms. *Eur J Neurosci* 2009;29:1741-1753.
53. Borbely AA. Refining sleep homeostasis in the two-process model. *J Sleep Res* 2009;18:1-2.
54. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002;418:935-941.
55. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005;9:11-24.
56. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature* 2006;441:589-594.

57. Luppi PH, Gervasoni D, Verret L, et al. Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. *J Physiol Paris* 2006;100:271-283.
58. Vanni-Mercier G, Debilly G. A key role for the caudoventral pontine tegmentum in the simultaneous generation of eye saccades in bursts and associated ponto-geniculo-occipital waves during paradoxical sleep in the cat. *Neuroscience* 1998;86:571-585.
59. Fernandez-Mendoza J, Lozano B, Seijo F, et al. Evidence of subthalamic PGO-like waves during REM sleep in humans: a deep brain polysomnographic study. *Sleep* 2009;32:1117-1126.
60. Luppi PH, Fort P. Neurochemistry of sleep an overview of animal experimental work. *Handb Clin Neurol* 2011;98:173-190.
61. Scherfler C, Frauscher B, Schocke M, et al. White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Annals of neurology* 2011;69:400-407.
62. Nobili L, De Gennaro L, Proserpio P, et al. Local aspects of sleep: observations from intracerebral recordings in humans. *Progress in brain research* 2012;199:219-232.
63. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep* 2002;25:120-138.
64. Moroni F, Nobili L, Curcio G, et al. Sleep in the human hippocampus: a stereo-EEG study. *PloS one* 2007;2:e867.
65. Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, et al. Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. *Sleep* 2009;32:409-412.
66. Vyazovskiy VV, Olcese U, Hanlon EC, Nir Y, Cirelli C, Tononi G. Local sleep in awake rats. *Nature* 2011;472:443-447.
67. Magnin M, Rey M, Bastuji H, Guillemant P, Mauguiere F, Garcia-Larrea L. Thalamic deactivation at sleep onset precedes that of the cerebral cortex in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010;107:3829-3833.
68. Marzano C, Ferrara M, Moroni F, De Gennaro L. Electroencephalographic sleep inertia of the awakening brain. *Neuroscience* 2011;176:308-317.
69. Hobson JA, Pace-Schott EF, Stickgold R. Dreaming and the brain: toward a cognitive neuroscience of conscious states. *Behav Brain Sci* 2000;23:793-842; discussion 904-1121.
70. Maquet P. Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res* 2000;9:207-231.
71. Hobson JA, McCarley RW. The brain as a dream state generator: an activation-synthesis hypothesis of the dream process. *Am J Psychiatry* 1977;134:1335-1348.
72. Gottesmann C. The neurochemistry of waking and sleeping mental activity: the disinhibition-dopamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56:345-354.
73. Perez-Garci E, del-Rio-Portilla Y, Guevara MA, Arce C, Corsi-Cabrera M. Paradoxical sleep is characterized by uncoupled gamma activity between frontal and perceptual cortical regions. *Sleep* 2001;24:118-126.
74. Corsi-Cabrera M, Miro E, del-Rio-Portilla Y, Perez-Garci E, Villanueva Y, Guevara MA. Rapid eye movement sleep dreaming is characterized by uncoupled EEG activity between frontal and perceptual cortical regions. *Brain and cognition* 2003;51:337-345.

75. Cantero JL, Atienza M, Madsen JR, Stickgold R. Gamma EEG dynamics in neocortex and hippocampus during human wakefulness and sleep. *NeuroImage* 2004;22:1271-1280.
76. Maquet P, Ruby P, Maudoux A, et al. Human cognition during REM sleep and the activity profile within frontal and parietal cortices: a reappraisal of functional neuroimaging data. *Progress in brain research* 2005;150:219-227.
77. Maquet P, Peters J, Aerts J, et al. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature* 1996;383:163-166.
78. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008;1124:1-38.
79. Gusnard DA, Raichle ME, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature reviews Neuroscience* 2001;2:685-694.
80. Horowitz SG, Braun AR, Carr WS, et al. Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009;106:11376-11381.
81. Fosse MJ, Fosse R, Hobson JA, Stickgold RJ. Dreaming and episodic memory: a functional dissociation? *Journal of cognitive neuroscience* 2003;15:1-9.
82. McCann H, Stevens CH, Cartwright H, Halliday GM. alpha-Synucleinopathy phenotypes. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20 Suppl 1:S62-67.
83. Jakes R, Spillantini MG, Goedert M. Identification of two distinct synucleins from human brain. *FEBS letters* 1994;345:27-32.
84. Uversky VN. A protein-chameleon: conformational plasticity of alpha-synuclein, a disordered protein involved in neurodegenerative disorders. *Journal of biomolecular structure & dynamics* 2003;21:211-234.
85. Parkkinen L, Pirttila T, Alafuzoff I. Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta neuropathologica* 2008;115:399-407.
86. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184.
87. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004;318:121-134.
88. Braak H, Rub U, Del Tredici K. Involvement of precerebellar nuclei in multiple system atrophy. *Neuropathology and applied neurobiology* 2003;29:60-76.
89. Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord* 1997;12:133-147.
90. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology* 2009;72:S1-136.
91. Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996;50:381-425.
92. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000;54:S21-23.
93. Zhang ZX, Roman GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology* 1993;12:195-208.
94. Poewe W. The natural history of Parkinson's disease. *J Neurol* 2006;253 Suppl 7:VII2-6.

95. Pfeiffer RF. Parkinson disease. Nonmotor symptoms in Parkinson disease: the PRIAMO study. *Nature reviews Neurology* 2009;5:531-532.
96. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:1497-1499.
97. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1689-1707; quiz 1837.
98. Molano J, Boeve B, Ferman T, et al. Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain* 2010;133:540-556.
99. Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Rissanen S, Vatanen A, Viramo P, Sulkava R. Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:720-724.
100. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60:387-392.
101. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Boeve BF, Ahlskog JE, Rocca WA. Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *JAMA neurology* 2013;70:1396-1402.
102. Tiraboschi P, Salmon DP, Hansen LA, Hofstetter RC, Thal LJ, Corey-Bloom J. What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? *Brain* 2006;129:729-735.
103. Nagahama Y, Okina T, Suzuki N, Matsuda M, Fukao K, Murai T. Classification of psychotic symptoms in dementia with Lewy bodies. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2007;15:961-967.
104. Allan LM, Ballard CG, Allen J, et al. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:671-677.
105. McKeith I, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *Bmj* 1992;305:673-678.
106. Chrysostome V, Tison F, Yekhlief F, Sourgen C, Baldi I, Dartigues JF. Epidemiology of multiple system atrophy: a prevalence and pilot risk factor study in Aquitaine, France. *Neuroepidemiology* 2004;23:201-208.
107. Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, et al. Epidemiology of multiple system atrophy. ESGAP Consortium. European Study Group on Atypical Parkinsonisms. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2001;22:97-99.
108. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999;354:1771-1775.
109. Horvath J, Burkhard PR, Bouras C, Kovari E. Etiologies of Parkinsonism in a century-long autopsy-based cohort. *Brain pathology* 2013;23:28-33.
110. Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M, Daniel SE, Quinn NP. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain* 1994;117 (Pt 4):835-845.
111. Quinn NP, Marsden CD. The motor disorder of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1239-1242.
112. Plazzi G, Corsini R, Provini F, et al. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology* 1997;48:1094-1097.

113. Gaig C, Iranzo A. Sleep-disordered breathing in neurodegenerative diseases. *Current neurology and neuroscience reports* 2012;12:205-217.
114. Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, et al. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. *Neurology* 2008;70:1390-1396.
115. Balas M, Balash Y, Giladi N, Gurevich T. Cognition in multiple system atrophy: neuropsychological profile and interaction with mood. *J Neural Transm* 2010;117:369-375.
116. Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol* 2011;10:415-423.
117. Bonelli SB, Ransmayr G, Steffebauer M, Lukas T, Lampl C, Deibl M. L-dopa responsiveness in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease with and without dementia. *Neurology* 2004;63:376-378.
118. Molloy S, McKeith IG, O'Brien JT, Burn DJ. The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1200-1203.
119. Wenning GK, Geser F, Krismer F, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:264-274.
120. Rice T, Dobry Y, Wang E, Novakovic V, Sher L. Cognitive effects of quetiapine in a patient with dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society* 2013;13:52-57.
121. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2014;311:1670-1683.
122. Burke WJ, Pfeiffer RF, McComb RD. Neuroleptic sensitivity to clozapine in dementia with Lewy bodies. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 1998;10:227-229.
123. Walker Z, Grace J, Overshot R, et al. Olanzapine in dementia with Lewy bodies: a clinical study. *International journal of geriatric psychiatry* 1999;14:459-466.
124. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology* 2014;83:328-335.
125. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging* 2003;24:197-211.
126. Del Tredici K, Braak H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:597-607.
127. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord* 2012;27:8-30.
128. Thannickal TC, Lai YY, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:1586-1595.
129. Fronczek R, Overeem S, Lee SY, et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:1577-1585.
130. Baumann CR, Dauvilliers Y, Mignot E, Bassetti CL. Normal CSF hypocretin-1 (orexin A) levels in dementia with Lewy bodies associated with excessive daytime sleepiness. *European neurology* 2004;52:73-76.
131. Baumann C, Ferini-Strambi L, Waldvogel D, Werth E, Bassetti CL. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness--a narcolepsy-like disorder? *J Neurol* 2005;252:139-145.

132. Compta Y, Santamaria J, Ratti L, et al. Cerebrospinal hypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia. *Brain* 2009;132:3308-3317.
133. Wienecke M, Werth E, Poryazova R, et al. Progressive dopamine and hypocretin deficiencies in Parkinson's disease: is there an impact on sleep and wakefulness? *J Sleep Res* 2012;21:710-717.
134. Peeraully T, Yong MH, Chokroverty S, Tan EK. Sleep and Parkinson's disease: a review of case-control polysomnography studies. *Mov Disord* 2012;27:1729-1737.
135. Hogl BE, Gomez-Arevalo G, Garcia S, et al. A clinical, pharmacologic, and polysomnographic study of sleep benefit in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50:1332-1339.
136. Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmacher T, Yassouridis A, Trenkwalder C. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep* 2000;23:361-367.
137. Diederich NJ, Vaillant M, Mancuso G, Lyen P, Tiete J. Progressive sleep 'destructuring' in Parkinson's disease. A polysomnographic study in 46 patients. *Sleep Med* 2005;6:313-318.
138. Yong MH, Fook-Chong S, Pavanni R, Lim LL, Tan EK. Case control polysomnographic studies of sleep disorders in Parkinson's disease. *PloS one* 2011;6:e22511.
139. Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, et al. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA neurology* 2014;71:589-595.
140. Sixel-Doring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Age, drugs, or disease: what alters the macrostructure of sleep in Parkinson's disease? *Sleep Med* 2012;13:1178-1183.
141. Diederich NJ, Rufra O, Pieri V, Hipp G, Vaillant M. Lack of polysomnographic Non-REM sleep changes in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:1443-1446.
142. Bliwise DL, Williams ML, Irbe D, Ansari FP, Rye DB. Inter-rater reliability for identification of REM sleep in Parkinson's disease. *Sleep* 2000;23:671-676.
143. Terzaghi M, Rustioni V, Manni R, Pacchetti C, Zangaglia R, Ossola M. Agrypnia with nocturnal confusional behaviors in dementia with Lewy bodies: immediate efficacy of rivastigmine. *Mov Disord* 2010;25:647-649.
144. Brunner H, Wetter TC, Hogl B, Yassouridis A, Trenkwalder C, Friess E. Microstructure of the non-rapid eye movement sleep electroencephalogram in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: effects of dopaminergic treatment. *Mov Disord* 2002;17:928-933.
145. Cianchetti C, Masala C, Mangoni A, Gessa GL. Suppression of REM and delta sleep by apomorphine in man: a dopamine mimetic effect. *Psychopharmacology* 1980;67:61-65.
146. Tan A, Salgado M, Fahn S. Rapid eye movement sleep behavior disorder preceding Parkinson's disease with therapeutic response to levodopa. *Mov Disord* 1996;11:214-216.
147. Diederich NJ, Paolini V, Vaillant M. Slow wave sleep and dopaminergic treatment in Parkinson's disease: a polysomnographic study. *Acta neurologica Scandinavica* 2009;120:308-313.
148. Wailke S, Herzog J, Witt K, Deuschl G, Volkmann J. Effect of controlled-release levodopa on the microstructure of sleep in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2011;18:590-596.
149. Arnulf I, Bejjani BP, Garma L, et al. Effect of low and high frequency thalamic stimulation on sleep in patients with Parkinson's disease and essential tremor. *J Sleep Res* 2000;9:55-62.

150. Iranzo A, Valldeoriola F, Santamaria J, Tolosa E, Rumia J. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:661-664.
151. Monaca C, Ozsancak C, Jacquesson JM, et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on sleep in Parkinson's disease. *J Neurol* 2004;251:214-218.
152. Hjort N, Ostergaard K, Dupont E. Improvement of sleep quality in patients with advanced Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 2004;19:196-199.
153. Lyons KE, Pahwa R. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on sleep, daytime sleepiness, and early morning dystonia in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg* 2006;104:502-505.
154. Nishida N, Murakami T, Kadoh K, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation restores normal rapid eye movement sleep in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:2418-2422.
155. AASM. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
156. Caap-Ahlgren M, Dehlin O. Insomnia and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. Relationship to health-related quality of life. An interview study of patients living at home. *Arch Gerontol Geriatr* 2001;32:23-33.
157. Kumar S, Bhatia M, Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:775-781.
158. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:476-479.
159. Verbaan D, van Rooden SM, Visser M, Marinus J, van Hilten JJ. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:35-41.
160. Chung S, Bohnen NI, Albin RL, Frey KA, Muller ML, Chervin RD. Insomnia and sleepiness in Parkinson disease: associations with symptoms and comorbidities. *J Clin Sleep Med* 2013;9:1131-1137.
161. Kurtis MM, Rodriguez-Blazquez C, Martinez-Martin P, Group E. Relationship between sleep disorders and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:1152-1155.
162. Ghorayeb I, Yekhleif F, Chrysostome V, Balestre E, Bioulac B, Tison F. Sleep disorders and their determinants in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:798-800.
163. Moreno-Lopez C, Santamaria J, Salamero M, et al. Excessive daytime sleepiness in multiple system atrophy (SLEEMSA study). *Arch Neurol* 2011;68:223-230.
164. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely, and Jones, 1817.
165. Louter M, Munneke M, Bloem BR, Overeem S. Nocturnal hypokinesia and sleep quality in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1104-1108.
166. Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988;11:512-519.
167. Dhawan V, Dhoat S, Williams AJ, et al. The range and nature of sleep dysfunction in untreated Parkinson's disease (PD). A comparative controlled clinical study using the Parkinson's disease sleep scale and selective polysomnography. *J Neurol Sci* 2006;248:158-162.
168. Trenkwalder C, Kohnen R, Hogl B, et al. Parkinson's disease sleep scale--validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord* 2011;26:644-652.

169. Zhang L, Dong J, Liu W, Zhang Y. Subjective poor sleep quality in Chinese patients with Parkinson's disease without dementia. *Journal of biomedical research* 2013;27:291-295.
170. Brefel-Courbon C, Ory-Magne F, Thalamas C, Payoux P, Rascol O. Nociceptive brain activation in patients with neuropathic pain related to Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:548-552.
171. Rye DB. The two faces of Eve: dopamine's modulation of wakefulness and sleep. *Neurology* 2004;63:S2-7.
172. Leeman AL, O'Neill CJ, Nicholson PW, et al. Parkinson's disease in the elderly: response to and optimal spacing of night time dosing with levodopa. *British journal of clinical pharmacology* 1987;24:637-643.
173. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002;6:97-111.
174. Alvaro PK, Roberts RM, Harris JK. A Systematic Review Assessing Bidirectionality between Sleep Disturbances, Anxiety, and Depression. *Sleep* 2013;36:1059-1068.
175. Menza MA, Rosen RC. Sleep in Parkinson's disease. The role of depression and anxiety. *Psychosomatics* 1995;36:262-266.
176. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:895-899.
177. Arnulf I, Bejjani BP, Garma L, et al. Improvement of sleep architecture in PD with subthalamic nucleus stimulation. *Neurology* 2000;55:1732-1734.
178. Willison LD, Kudo T, Loh DH, Kuljis D, Colwell CS. Circadian dysfunction may be a key component of the non-motor symptoms of Parkinson's disease: insights from a transgenic mouse model. *Exp Neurol* 2013;243:57-66.
179. Videnovic A, Golombek D. Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2013;243:45-56.
180. Politis M, Piccini P, Pavese N, Koh SB, Brooks DJ. Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: an in vivo 11C-raclopride PET study. *Exp Neurol* 2008;214:112-116.
181. Langston JW, Forno LS. The hypothalamus in Parkinson disease. *Annals of neurology* 1978;3:129-133.
182. Fertl E, Auff E, Doppelbauer A, Waldhauser F. Circadian secretion pattern of melatonin in de novo parkinsonian patients: evidence for phase-shifting properties of l-dopa. *Journal of neural transmission Parkinson's disease and dementia section* 1993;5:227-234.
183. Bordet R, Devos D, Brique S, et al. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2003;26:65-72.
184. Cai Y, Liu S, Sothorn RB, Xu S, Chan P. Expression of clock genes *Per1* and *Bmal1* in total leukocytes in health and Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2010;17:550-554.
185. Ding H, Liu S, Yuan Y, Lin Q, Chan P, Cai Y. Decreased expression of *Bmal2* in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience letters* 2011;499:186-188.
186. Pierangeli G, Provini F, Maltoni P, et al. Nocturnal body core temperature falls in Parkinson's disease but not in Multiple-System Atrophy. *Mov Disord* 2001;16:226-232.
187. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585-589.
188. Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology* 2011;77:1048-1054.

189. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 2004;17:146-157.
190. Arnulf I. REM sleep behavior disorder: Motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord* 2012.
191. Schenck CH, Callies AL, Mahowald MW. Increased percentage of slow-wave sleep in REM sleep behavior disorder (RBD): a reanalysis of previously published data from a controlled study of RBD reported in SLEEP. *Sleep* 2003;26:1066; author reply 1067.
192. Iranzo A. Management of sleep-disordered breathing in multiple system atrophy. *Sleep Med* 2005;6:297-300.
193. Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology* 1992;42:1371-1374.
194. Iranzo A, Frauscher B, Santos H, et al. Usefulness of the SINBAR electromyographic montage to detect the motor and vocal manifestations occurring in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2011;12:284-288.
195. Nomura T, Inoue Y, Hogg B, et al. Comparison of the clinical features of rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011;65:264-271.
196. Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med* 2010;6:85-95.
197. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986;9:293-308.
198. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 2006;5:424-432.
199. Ferri R, Zucconi M, Marelli S, Plazzi G, Schenck CH, Ferini-Strambi L. Effects of long-term use of clonazepam on nonrapid eye movement sleep patterns in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2013;14:399-406.
200. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Med* 2003;4:281-284.
201. Takeuchi N, Uchimura N, Hashizume Y, et al. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55:267-269.
202. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1117-1121.
203. Vendette M, Gagnon JF, Decary A, et al. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2007;69:1843-1849.
204. Sommerauer M, Valko PO, Werth E, Poryazova R, Hauser S, Baumann CR. Revisiting the impact of REM sleep behavior disorder on motor progression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:460-462.
205. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72:1296-1300.
206. Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, et al. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:1439-1448.
207. Sinforiani E, Zangaglia R, Manni R, et al. REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:462-466.

208. Sinforiani E, Pacchetti C, Zangaglia R, Pasotti C, Manni R, Nappi G. REM behavior disorder, hallucinations and cognitive impairment in Parkinson's disease: a two-year follow up. *Mov Disord* 2008;23:1441-1445.
209. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001;16:622-630.
210. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572-577.
211. Sixel-Doring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology* 2011;77:1048-1054.
212. Nielsen TA. A review of mentation in REM and NREM sleep: "covert" REM sleep as a possible reconciliation of two opposing models. *Behav Brain Sci* 2000;23:851-866; discussion 904-1121.
213. Jaar O, Pilon M, Carrier J, Montplaisir J, Zadra A. Analysis of slow-wave activity and slow-wave oscillations prior to somnambulism. *Sleep* 2010;33:1511-1516.
214. Zadra A, Pilon M, Joncas S, Rompre S, Montplaisir J. Analysis of postarousal EEG activity during somnambulistic episodes. *J Sleep Res* 2004;13:279-284.
215. Bassetti C, Vella S, Donati F, Wielepp P, Weder B. SPECT during sleepwalking. *Lancet* 2000;356:484-485.
216. Mahowald MW, Schenck CH. Status dissociatus--a perspective on states of being. *Sleep* 1991;14:69-79.
217. Schenck CH, Boyd JL, Mahowald MW. A parasomnia overlap disorder involving sleepwalking, sleep terrors, and REM sleep behavior disorder in 33 polysomnographically confirmed cases. *Sleep* 1997;20:972-981.
218. Mahowald MW, Schenck CH. Evolving concepts of human state dissociation. *Arch Ital Biol* 2001;139:269-300.
219. Provini F, Vetrugno R, Pastorelli F, et al. Status dissociatus after surgery for tegmental ponto-mesencephalic cavernoma: a state-dependent disorder of motor control during sleep. *Mov Disord* 2004;19:719-723.
220. Vetrugno R, Alessandria M, D'Angelo R, et al. Status dissociatus evolving from REM sleep behaviour disorder in multiple system atrophy. *Sleep Med* 2009;10:247-252.
221. Terzaghi M, Sartori I, Rustioni V, Manni R. Sleep disorders and acute nocturnal delirium in the elderly: a comorbidity not to be overlooked. *European journal of internal medicine* 2014;25:350-355.
222. Plazzi G, Montagna P, Meletti S, Lugaresi E. Polysomnographic study of sleeplessness and oneiricisms in the alcohol withdrawal syndrome. *Sleep Med* 2002;3:279-282.
223. Lugaresi E, Provini F. Fatal familial insomnia and agrypnia excitata. *Reviews in neurological diseases* 2007;4:145-152.
224. Lugaresi E, Provini F. Agrypnia excitata: clinical features and pathophysiological implications. *Sleep Med Rev* 2001;5:313-322.
225. Lanuzza B, Arico D, Cosentino FI, Provini F, Ferri R. Video-polysomnographic study of a patient with Morvan's Fibrillary Chorea. *Sleep Med* 2012;13:550-553.
226. Provini F. Agrypnia excitata. *Current neurology and neuroscience reports* 2013;13:341.
227. Arnulf I, Morgan J. Not all that goes "bump in the night" is RLS: leg motor restlessness in PD. *Neurology* 2011;77:1936-1937.

228. Bhalsing K, Suresh K, Muthane UB, Pal PK. Prevalence and profile of Restless Legs Syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders: A case-control study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:426-430.
229. Gjerstad MD, Tysnes OB, Larsen JP. Increased risk of leg motor restlessness but not RLS in early Parkinson disease. *Neurology* 2011;77:1941-1946.
230. Angelini M, Negrotti A, Marchesi E, Bonavina G, Calzetti S. A study of the prevalence of restless legs syndrome in previously untreated Parkinson's disease patients: absence of co-morbid association. *J Neurol Sci* 2011;310:286-288.
231. Lee JE, Shin HW, Kim KS, Sohn YH. Factors contributing to the development of restless legs syndrome in patients with Parkinson disease. *Mov Disord* 2009;24:579-582.
232. Peralta CM, Frauscher B, Seppi K, et al. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:2076-2080.
233. Bliwise DL, Trotti LM, Yesavage JA, Rye DB. Periodic leg movements in sleep in elderly patients with Parkinsonism and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2012;19:918-923.
234. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996;46:388-393.
235. Schenck CH, Boeve BF. The strong presence of REM sleep behavior disorder in PD: clinical and research implications. *Neurology* 2011;77:1030-1032.
236. Trotti LM, Bliwise DL. No increased risk of obstructive sleep apnea in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2246-2249.
237. Cochen De Cock V, Abouda M, Leu S, et al. Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson's disease? *Sleep Med* 2010;11:247-252.
238. Nomura T, Inoue Y, Kobayashi M, Namba K, Nakashima K. Characteristics of obstructive sleep apnea in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2013;327:22-24.
239. Sales-Bruin VM, Bittencourt LR, Tufik S. Sleep-wake disturbances in Parkinson's disease: current evidence regarding diagnostic and therapeutic decisions. *European neurology* 2012;67:257-267.
240. da Silva-Junior FP, Jr., do Prado GF, Barbosa ER, Tufik S, Togeiro SM. Sleep disordered breathing in Parkinson's disease: a critical appraisal. *Sleep Med Rev* 2014;18:173-178.
241. Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Parisi JE. Depletion of putative chemosensitive respiratory neurons in the ventral medullary surface in multiple system atrophy. *Brain* 2007;130:469-475.
242. Shimohata T, Shinoda H, Nakayama H, et al. Daytime hypoxemia, sleep-disordered breathing, and laryngopharyngeal findings in multiple system atrophy. *Arch Neurol* 2007;64:856-861.
243. Manni R, Morini R, Martignoni E, Pacchetti C, Micieli G, Tartara A. Nocturnal sleep in multisystem atrophy with autonomic failure: polygraphic findings in ten patients. *J Neurol* 1993;240:249-250.
244. Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, et al. Sleep-related stridor due to dystonic vocal cord motion and neurogenic tachypnea/tachycardia in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2007;22:673-678.
245. Ozawa T, Shinoda H, Tomita M, Shimohata T, Nakayama H, Nishizawa M. Tremulous arytenoid movements predict severity of glottic stenosis in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2010;25:1418-1423.
246. Merlo IM, Occhini A, Pacchetti C, Alfonsi E. Not paralysis, but dystonia causes stridor in multiple system atrophy. *Neurology* 2002;58:649-652.

247. Williams DR, Warren JD, Lees AJ. Using the presence of visual hallucinations to differentiate Parkinson's disease from atypical Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007.
248. Papapetropoulos S, Tuchman A, Laufer D, Mash DC. Hallucinations in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:193-194.
249. Malone D, Dennis MS. Multiple system atrophy and hallucinations--a short report. *International journal of geriatric psychiatry* 2005;20:699-700.
250. Pappert EJ, Goetz CG, Niederman FG, Raman R, Leurgans S. Hallucinations, sleep fragmentation, and altered dream phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14:117-121.
251. Comella CL, Tanner CM, Ristanovic RK. Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations. *Annals of neurology* 1993;34:710-714.
252. Onofrij M, Thomas A, D'Andreamatteo G, et al. Incidence of RBD and hallucination in patients affected by Parkinson's disease: 8-year follow-up. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2002;23 Suppl 2:S91-94.
253. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123 (Pt 4):733-745.
254. Cagnin A, Gnoato F, Jelcic N, et al. Clinical and cognitive correlates of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:505-510.
255. Barnes J, David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:727-733.
256. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, et al. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2010;257:1073-1082.
257. Shin S, Lee JE, Hong JY, Sunwoo MK, Sohn YH, Lee PH. Neuroanatomical substrates of visual hallucinations in patients with non-demented Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:1155-1161.
258. Janzen J, van 't Ent D, Lemstra AW, Berendse HW, Barkhof F, Foncke EM. The pedunclopontine nucleus is related to visual hallucinations in Parkinson's disease: preliminary results of a voxel-based morphometry study. *J Neurol* 2012;259:147-154.
259. Hobson JA, Pace-Schott EF. The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nature reviews Neuroscience* 2002;3:679-693.
260. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology* 2000;55:281-288.
261. Manganelli F, Vitale C, Santangelo G, et al. Functional involvement of central cholinergic circuits and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Brain* 2009;132:2350-2355.
262. Barnes J, Boubert L, Harris J, Lee A, David AS. Reality monitoring and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003;41:565-574.
263. Laroï F, Collignon O, Van der Linden M. Source monitoring for actions in hallucination proneness. *Cognitive neuropsychiatry* 2005;10:105-123.
264. Brandt VC, Bergstrom ZM, Buda M, Henson RN, Simons JS. Did I turn off the gas? Reality monitoring of everyday actions. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience* 2014;14:209-219.

265. Mitchell KJ, Johnson MK. Source monitoring 15 years later: what have we learned from fMRI about the neural mechanisms of source memory? *Psychological bulletin* 2009;135:638-677.
266. Sanchez-Castaneda C, Rene R, Ramirez-Ruiz B, et al. Frontal and associative visual areas related to visual hallucinations in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2010;25:615-622.
267. Collerton D, Perry E, McKeith I. Why people see things that are not there: a novel Perception and Attention Deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *Behav Brain Sci* 2005;28:737-757; discussion 757-794.
268. Shine JM, Halliday GM, Naismith SL, Lewis SJ. Visual misperceptions and hallucinations in Parkinson's disease: dysfunction of attentional control networks? *Mov Disord* 2011;26:2154-2159.
269. Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, Halliday GM. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002;125:2431-2445.
270. Ramirez-Ruiz B, Marti MJ, Tolosa E, et al. Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Eur J Neurol* 2007;14:750-756.
271. Shine JM, Halliday GM, Gilat M, et al. The role of dysfunctional attentional control networks in visual misperceptions in Parkinson's disease. *Human brain mapping* 2014;35:2206-2219.
272. Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: focused review and a new integrative model. *Mov Disord* 2005;20:130-140.
273. Datta S. Cellular and chemical neuroscience of mammalian sleep. *Sleep Med* 2010;11:431-440.
274. Manford M, Andermann F. Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights. *Brain* 1998;121 (Pt 10):1819-1840.
275. Shimohata T, Nakayama H, Tomita M, Ozawa T, Nishizawa M. Daytime sleepiness in Japanese patients with multiple system atrophy: prevalence and determinants. *BMC neurology* 2012;12:130.
276. Ferreira JJ, Thalamas C, Montastruc JL, Castro-Caldas A, Rascol O. Levodopa monotherapy can induce "sleep attacks" in Parkinson's disease patients. *J Neurol* 2001;248:426-427.
277. Garcia-Borreguero D, Schwarz C, Larrosa O, de la Llave Y, Garcia de Yebenes J. L-DOPA-induced excessive daytime sleepiness in PD: a placebo-controlled case with MSLT assessment. *Neurology* 2003;61:1008-1010.
278. Seppi K, Hogg B, Diem A, Peralta C, Wenning GK, Poewe W. Levodopa-induced sleepiness in the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2006;21:1281-1283.
279. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999;52:1908-1910.
280. Paus S, Brecht HM, Koster J, Seeger G, Klockgether T, Wullner U. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:659-667.

281. Montastruc JL, Brefel-Courbon C, Senard JM, et al. Sleep attacks and antiparkinsonian drugs: a pilot prospective pharmacoepidemiologic study. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:181-183.
282. Razmy A, Lang AE, Shapiro CM. Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson disease treated with older (ergot) vs newer (nonergot) dopamine agonists. *Arch Neurol* 2004;61:97-102.
283. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology* 2002;58:1019-1024.
284. Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1442-1446.
285. Gjerstad MD, Aarsland D, Larsen JP. Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;58:1544-1546.
286. O'Suilleabhain PE, Dewey RB, Jr. Contributions of dopaminergic drugs and disease severity to daytime sleepiness in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2002;59:986-989.
287. Jellinger KA. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Molecular and chemical neuropathology / sponsored by the International Society for Neurochemistry and the World Federation of Neurology and research groups on neurochemistry and cerebrospinal fluid* 1991;14:153-197.
288. Grandas F, Iranzo A. Nocturnal problems occurring in Parkinson's disease. *Neurology* 2004;63:S8-11.
289. Merino-Andreu M, Arnulf I, Konofal E, Derenne JP, Agid Y. Unawareness of naps in Parkinson's disease and in disorders with excessive daytime sleepiness. *Neurology* 2003;60:1553-1554.
290. Monaca C, Duhamel A, Jacquesson JM, et al. Vigilance troubles in Parkinson's disease: a subjective and objective polysomnographic study. *Sleep Med* 2006;7:448-453.
291. Drouot X, Moutereau S, Nguyen JP, et al. Low levels of ventricular CSF orexin/hypocretin in advanced PD. *Neurology* 2003;61:540-543.
292. Yasui K, Inoue Y, Kanbayashi T, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K. CSF orexin levels of Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol Sci* 2006;250:120-123.
293. Arnulf I. Excessive daytime sleepiness in parkinsonism. *Sleep Med Rev* 2005;9:185-200.
294. Benarroch EE, Schmeichel AM, Sandroni P, Low PA, Parisi JE. Involvement of hypocretin neurons in multiple system atrophy. *Acta neuropathologica* 2007;113:75-80.
295. Martinez-Rodriguez JE, Seppi K, Cardozo A, et al. Cerebrospinal fluid hypocretin-1 levels in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2007;22:1822-1824.
296. Abdo WF, Bloem BR, Kremer HP, Lammers GJ, Verbeek MM, Overeem S. CSF hypocretin-1 levels are normal in multiple-system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:342-344.
297. Bhide N, Bishop C. Pathophysiology of Non-Dopaminergic Monoamine Systems in Parkinson's Disease: Implications for Mood Dysfunction, Etiology and Pathophysiology of Parkinson's Disease. In: Rana AQ, ed. *Etiology and Pathophysiology of Parkinson's Disease*: InTech, 2011: 527-542.
298. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 2010;75:1062-1069.
299. Hughes TA, Ross HF, Musa S, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1596-1602.

300. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1239-1245.
301. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, Norwegian ParkWest Study G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 2009;72:1121-1126.
302. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2010;9:1200-1213.
303. Sawamoto N, Piccini P, Hotton G, Pavese N, Thielemans K, Brooks DJ. Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease. *Brain* 2008;131:1294-1302.
304. Lewis SJ, Barker RA. Understanding the dopaminergic deficits in Parkinson's disease: insights into disease heterogeneity. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2009;16:620-625.
305. Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, et al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain* 2011;134:1493-1505.
306. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2010;133:1755-1762.
307. Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta neuropathologica* 2008;115:409-415.
308. Matison R, Mayeux R, Rosen J, Fahn S. "Tip-of-the-tongue" phenomenon in Parkinson disease. *Neurology* 1982;32:567-570.
309. McKinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, Roger D. Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 2010;16:268-277.
310. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, De Haan RJ, Schmand B. Cognitive decline in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 2009;15:426-437.
311. Owen AM, James M, Leigh PN, et al. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain* 1992;115 (Pt 6):1727-1751.
312. Bonelli RM, Cummings JL. Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues in clinical neuroscience* 2007;9:141-151.
313. Morris RG, Downes JJ, Sahakian BJ, Evenden JL, Heald A, Robbins TW. Planning and spatial working memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:757-766.
314. Owen AM, Iddon JL, Hodges JR, Summers BA, Robbins TW. Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1997;35:519-532.
315. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease* 2012;46:590-596.
316. Lieberman AN. Point of view: Dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3:151-158.
317. Sabbagh MN, Adler CH, Lahti TJ, et al. Parkinson disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology. *Alzheimer disease and associated disorders* 2009;23:295-297.

318. Weintraub D, Doshi J, Koka D, et al. Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2011;68:1562-1568.
319. Mak E, Zhou J, Tan LC, Au WL, Sitoh YY, Kandiah N. Cognitive deficits in mild Parkinson's disease are associated with distinct areas of grey matter atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:576-580.
320. Clinton LK, Blurton-Jones M, Myczek K, Trojanowski JQ, LaFerla FM. Synergistic Interactions between Abeta, tau, and alpha-synuclein: acceleration of neuropathology and cognitive decline. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2010;30:7281-7289.
321. Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I, et al. beta-amyloid peptides enhance alpha-synuclein accumulation and neuronal deficits in a transgenic mouse model linking Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001;98:12245-12250.
322. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 2009;132:2958-2969.
323. Weintraub D, Dietz N, Duda JE, et al. Alzheimer's disease pattern of brain atrophy predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *Brain* 2012;135:170-180.
324. Gomperts SN, Locascio JJ, Rentz D, et al. Amyloid is linked to cognitive decline in patients with Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2013;80:85-91.
325. Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, et al. In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Annals of neurology* 1996;40:399-410.
326. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, et al. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 2000;54:407-411.
327. Hilker R, Thomas AV, Klein JC, et al. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology* 2005;65:1716-1722.
328. Perry EK, Curtis M, Dick DJ, et al. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:413-421.
329. Kraybill ML, Larson EB, Tsuang DW, et al. Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both. *Neurology* 2005;64:2069-2073.
330. Gomperts SN, Locascio JJ, Marquie M, et al. Brain amyloid and cognition in Lewy body diseases. *Mov Disord* 2012;27:965-973.
331. Merdes AR, Hansen LA, Jeste DV, et al. Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2003;60:1586-1590.
332. Siri C, Duerr S, Canesi M, et al. A cross-sectional multicenter study of cognitive and behavioural features in multiple system atrophy patients of the parkinsonian and cerebellar type. *J Neural Transm* 2013;120:613-618.
333. Oudiette D, Leu-Semenescu S, Roze E, et al. A motor signature of REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2012;27:428-431.
334. Benarroch EE. Subthalamic nucleus and its connections: Anatomic substrate for the network effects of deep brain stimulation. *Neurology* 2008;70:1991-1995.
335. Bergman H, Feingold A, Nini A, et al. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci* 1998;21:32-38.

336. Humphries MD, Gurney K. Network effects of subthalamic deep brain stimulation drive a unique mixture of responses in basal ganglia output. *Eur J Neurosci* 2012;36:2240-2251.
337. Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994;72:521-530.
338. Garcia L, D'Alessandro G, Bioulac B, Hammond C. High-frequency stimulation in Parkinson's disease: more or less? *Trends Neurosci* 2005;28:209-216.
339. Rosa M, Giannicola G, Marceglia S, Fumagalli M, Barbieri S, Priori A. Neurophysiology of deep brain stimulation. *International review of neurobiology* 2012;107:23-55.
340. Mena-Segovia J, Bolam JP, Magill PJ. Pedunculopontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family? *Trends Neurosci* 2004;27:585-588.
341. Urbain N, Gervasoni D, Souliere F, et al. Unrelated course of subthalamic nucleus and globus pallidus neuronal activities across vigilance states in the rat. *Eur J Neurosci* 2000;12:3361-3374.
342. Kühn AA, Trottenberg T, Kivi A, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2005;194:212-220.
343. Brown P, Williams D. Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2510-2519.
344. Weinberger M, Mahant N, Hutchison WD, et al. Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2006;96:3248-3256.
345. Rivlin-Etzion M, Marmor O, Heimer G, Raz A, Nini A, Bergman H. Basal ganglia oscillations and pathophysiology of movement disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2006;16:629-637.
346. Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci* 2007;30:357-364.
347. Cassidy M, Mazzone P, Oliviero A, et al. Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain* 2002;125:1235-1246.
348. Levy R, Ashby P, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM, Dostrovsky JO. Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain* 2002;125:1196-1209.
349. Yang CM, Spielman AJ, Huang YS. Insomnia. Current treatment options in neurology 2005;7:373-386.
350. Trenkwalder C, Högl B. Sleep in Parkinson syndromes. Chapter 15. In: Koller WC, Melamed E, eds. *Handbook of Clinical Neurology Parkinson's disease and related disorders, Part I*: Elsevier, BV, 2007: 365-376.
351. Ferrara M, Curcio G, Fratello F, et al. The electroencephalographic substratum of the awakening. *Behav Brain Res* 2006;167:237-244.
352. Hsu YT, Lai HY, Chang YC, et al. The role of the sub-thalamic nucleus in the preparation of volitional movement termination in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2012;233:253-263.
353. Deniau JM, Degos B, Bosch C, Maurice N. Deep brain stimulation mechanisms: beyond the concept of local functional inhibition. *Eur J Neurosci* 2010;32:1080-1091.
354. Kühn AA, Doyle L, Pogosyan A, et al. Modulation of beta oscillations in the subthalamic area during motor imagery in Parkinson's disease. *Brain* 2006;129:695-706.

355. Rodriguez-Oroz MC, Lopez-Azcarate J, Garcia-Garcia D, et al. Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. *Brain* 2011;134:36-49.
356. Ives JR. New chronic EEG electrode for critical/intensive care unit monitoring. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:119-123.
357. Vulliemoz S, Perrig S, Pellise D, et al. Imaging compatible electrodes for continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. *J Clin Neurophysiol* 2009;26:236-243.
358. Drouin N, Allard L, Châtillon C, et al. Sleep staging using Subdermal Wire Electrodes during intracerebral EEG recordings (abstract 1.133). American Epilepsy Society 65th annual meeting. Baltimore, MD., U.S.A.2011.
359. Martz GU, Hucek C, Quigg M. Sixty day continuous use of subdermal wire electrodes for EEG monitoring during treatment of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2009;11:223-227.
360. Iranzo A, Santamaria J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2005;28:203-206.
361. Manni R. Rapid eye movement sleep, non-rapid eye movement sleep, dreams, and hallucinations. *Curr Psychiatry Rep* 2005;7:196-200.
362. Ugucioni G, Golmard JL, de Fontreaux AN, Leu-Semenescu S, Brion A, Arnulf I. Fight or flight? Dream content during sleepwalking/sleep terrors vs. rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2013;14:391-398.
363. Manni R, Terzaghi M. Dreaming and enacting dreams in nonrapid eye movement and rapid eye movement parasomnia: a step toward a unifying view within distinct patterns? *Sleep Med* 2013;14:387-388.