

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

ANOMALIES DE LA MATIÈRE GRISE EN LIEN AVEC LA DÉPRESSION, L'ANXIÉTÉ ET LA
SOMNOLENCE DANS LE TROUBLE COMPORTEMENTAL EN SOMMEIL PARADOXAL

THÈSE

PRÉSENTÉE

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR

PIERRE-ALEXANDRE BOURGOUIN

JANVIER 2024

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.12-2023). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Cette thèse est le résultat de tout un parcours personnel et professionnel, mais aussi d'un grand travail d'équipe de nombreuses personnes qui méritent d'être soulignées et sans qui cette aventure n'aurait pas été possible. D'une certaine façon, c'est votre thèse à vous aussi! Je tiens premièrement à remercier mon directeur de recherche, Jean-François Gagnon, pour m'avoir si bien transmis ta passion pour ce sujet de recherche et pour tout l'appui que tu m'as offert durant les huit dernières années. Merci de t'être montré facilement accessible, présent, et aussi ouvert face à tous mes changements de choix de carrière. Sache que ça a été un réel de plaisir de travailler avec toi! Parlant de plaisir, je ne pourrais passer à côté de remercier toute l'équipe du BRAC lab avec qui j'ai pu partager autant les hauts et les bas de ce marathon qu'est le doctorat. Merci pour les beaux humains que vous êtes et pour les courses, les chalets, les séances de yoga, les rires et les discussions philosophiques (N'est-ce pas David Pelchat?!). Vous avez contribué tous à votre façon au plaisir de se rendre le matin au laboratoire pour rédiger ou faire des statistiques. Ce n'est pas peu dire! J'espère par ailleurs que le plaisir se poursuivra bien au-delà de ces années de doctorat. Je suis reconnaissant pour le support financier de Parkinson Canada et du FRQS. Merci aussi à Malo et Shady pour tout le support que vous avez pu m'offrir au niveau des analyses cérébrales, je ne sais pas comment j'aurais pu y arriver sans tout votre aide.

J'ai eu la chance dans mon parcours doctoral de rencontrer des personnes incroyables et uniques qui sont devenues des amitiés précieuses à mes yeux, et qui m'ont soutenu tout au long de ce parcours. Je parle ici de vous, mes *Fantastiques 4*, Gabrielle, Éliane, et Alexandra! Qui aurait cru que votre recherche d'une imprimante fonctionnelle au 2^e étage nous aurait menés à ces belles amitiés. Merci pour vos belles qualités humaines, vous êtes tous chacun à votre façon des sources d'inspiration pour moi. Je me sens choyé d'avoir mes *Fantastiques 4* pour m'appuyer dans tout ce qui m'attend pour la suite! Mes stages cliniques ont aussi été propices à créer des liens forts. Quand tu commences comme psychothérapeute et que tu n'as aucune idée de ce que tu fais, c'est l'équivalent de partir à la guerre et pas savoir si tu vas en ressortir vivant. J'ai eu la chance de tomber sur deux êtres humains authentiques et généreux, Anic et Marie-Claire, qui m'ont accueilli dans tous ces moments d'apprentissage sur soi et de grande vulnérabilité. Merci d'avoir su être là! Et Marie-Claire je suis franchement heureux de te compter parmi les rares personnes à qui je peux tout dire sans aucun filtre. Tu me permets d'être 100% moi-même et je n'ai aucun doute qu'on finisse nos vieux jours à jouer à la pétanque ou au bridge ensemble. Je tiens à remercier tous mes superviseurs de stages et d'internats pour tout ce qu'ils m'ont apporté comme

connaissances et sagesses sur la psychothérapie et le développement d'une identité professionnelle comme psychologue. Je ne serais pas la moitié du psychologue que je suis si je n'avais pas croisé votre route. Je pense particulièrement à David, Valérie et Chantale que je côtoie encore aujourd'hui et qui ont su voir mon potentiel là où je n'arrivais pas à le voir moi-même. Merci pour la confiance que vous portez en moi! Elle me permet chaque jour d'y croire un peu plus. Sachez que j'admire votre authenticité, votre spontanéité et votre grand souci des autres. Vous ne réalisez sûrement pas comment il s'agit d'un réel privilège que de continuer d'apprendre chaque jour à vos côtés. Merci également à tous les internes et autres stagiaires avec qui j'ai pu partager une belle collégialité et dont on sous-estime souvent l'apport précieux.

Sur une note plus personnelle, je tiens à remercier mes parents, Solange et Georges, pour m'avoir inculqué le plaisir d'aller à l'école et d'apprendre, la persévérance et l'importance de poursuivre des projets qui me passionnent. Merci d'avoir toujours été mes plus grands fans dans tous mes projets et d'avoir tout donné pour moi et mon frère! Cela m'a toujours poussé à me dépasser dans ce que j'entreprends. Je tiens à remercier mon frère, Guillaume, et sa copine, Fanny, pour m'avoir soutenu durant ces dernières années et pour m'avoir écouté à travers mes découragements et mes espoirs face à ce projet interminable qu'est la thèse. Je suis privilégié d'être entouré d'autant d'amis avec qui j'ai pu grandir, partagé ce que je vivais au doctorat, ou simplement passer des bons moments pour décrocher de la recherche. Merci aussi à mon ami d'enfance, Raphael, et sa copine, Émilie, ainsi que ma coloc, Camille, de vous être toujours montré présents et d'avoir été autant exaspéré avec la durée de mes études. J'ai toujours trouvé un grand réconfort dans vos questions sincères et votre surprise devant l'envergure de la tâche. Merci à tous de m'avoir supporté particulièrement durant les deux dernières années où chaque semaine je vous disais être sur le point de finir ma thèse. Cette fois-ci, je vous le promets, ma thèse est réellement terminée! Un merci spécial à ma copine, Mélissa, pour m'avoir entendu lui casser les oreilles avec ma thèse, et pour toutes les soirées et fins de semaine où je planchais sur les derniers chapitres. Tu as toujours su m'encourager dans les moments où le moral et l'envie n'y étaient plus. Je me sens privilégié de t'avoir comme compagne de vie.

C'est la fin d'un chapitre important de ma vie et le début de ma carrière. Je suis très reconnaissant pour tous ceux qui ont partagé ou croisé ma route sur ce long chemin, et j'entrevois avec beaucoup d'enthousiasme la suite avec toutes les personnes incroyables qui m'accompagnent. Merci encore mille fois!

DÉDICACE

À mes parents, Solange et Georges

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ii
DÉDICACE	iv
LISTE DES FIGURES.....	vii
LISTE DES TABLEAUX	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES.....	ix
RÉSUMÉ.....	xi
ABSTRACT	xiii
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 CONTEXTE THÉORIQUE.....	4
1.1 Trouble comportemental en sommeil paradoxal	4
1.1.1 Historique et critères diagnostiques.....	4
1.1.2 Épidémiologie	5
1.1.3 Étiologie	6
1.2 Association entre le TCSP et les maladies neurodégénératives	6
1.3 Symptômes prodromaux dans le TCSPi	9
1.3.1 Dépression dans le TCSPi	10
1.3.2 Anxiété dans le TCSPi.....	11
1.3.3 Somnolence diurne excessive (SDE) dans le TCSPi	12
1.3.4 Comorbidité des symptômes psychiatriques et de la somnolence dans le TCSPi.....	14
1.4 Neuroimagerie anatomique des symptômes psychiatriques et de la somnolence dans les synucléinopathies.....	14
1.4.1 Neuroimagerie anatomique des symptômes psychiatriques et de la somnolence dans la MP et la DCL	15
1.4.2 Neuroimagerie anatomique des symptômes psychiatriques et de la somnolence dans le TCSPi	18
CHAPITRE 2 OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE RECHERCHE	20
CHAPITRE 3 ARTICLE 1. NEUROIMAGING OF RAPID EYE MOVEMENT SLEEP BEHAVIOUR DISORDER	23
CHAPITRE 4 ARTICLE 2. GRAY MATTER SUSTRATES OF DEPRESSIVE AND ANXIETY SYMPTOMS IN IDIOPATHIC REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER.....	60
CHAPITRE 5 ARTICLE 3 CONTRACTION OF THE THALAMUS AND PUTAMEN IS RELATED TO DAYTIME SLEEPINESS IN ISOLATED REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER.....	85
CHAPITRE 6 DISCUSSION GÉNÉRALE	111

6.1	Les symptômes dépressifs dans le TCSPi	111
6.1.1	Le noyau caudé et la dépression dans le TCSPi	112
6.1.2	Les régions cérébrales postérieures et la dépression dans le TCSPi.....	113
6.1.3	Autres régions d'intérêts dans la dépression du TCSPi	115
6.2	Les symptômes anxieux dans le TCSPi	116
6.2.1	L'amygdale et les symptômes anxieux dans le TCSPi	117
6.3	La somnolence diurne excessive dans le TCSPi.....	118
6.3.1	Les thalamus et la somnolence diurne dans le TCSPi	119
6.3.2	Le putamen et la somnolence diurne dans le TCSPi.....	121
6.4	Limites	122
6.5	Recherches futures et implication au plan clinique	124
	CONCLUSION	125
	RÉFÉRENCES	126

LISTE DES FIGURES

Figure 3.1 Progressive dopaminergic basal ganglia depletion as measured with [¹²³ I]FP-CIT-SPECT scans in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder, Parkinson's disease with RBD and without RBD.	51
Figure 4.1 Pattern of gray matter volume abnormalities in idiopathic rapid eye movement behaviour disorder reporting depressive symptoms	83
Figure 4.2 Pattern of gray matter volume abnormalities in idiopathic rapid eye movement behaviour disorder reporting anxiety symptoms	84
Figure 5.1 Subcortical shape contractions are associated with higher excessive daytime sleepiness in iRBD patients	110

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 3.1 Main finding for each neuroimaging technique	50
Tableau 4.1 Demographic and Clinical Characteristics of Participants	81
Tableau 4.2 Voxel-based Morphometry Results for Group Comparisons and Multiple Regressions.....	82
Tableau 5.1 Demographic and clinical characteristics	107
Tableau 5.2 Subcortical surface-based results.....	108
Tableau 5.3 Results of cortical thickness and deformation-based morphometry	109

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

En français :

AASM	Académie américaine de la médecine du sommeil
AHI	Index d'apnée-hypoapnée
AMS	Atrophie multisystémique
BAI	Inventaire d'anxiété de Beck
BDI-II	Inventaire de dépression de Beck, 2 ^e édition
DBM	Morphométrie basée sur la déformation
DCL	Démence à corps de Lewy
EEG	Électroencéphalographie
ESS	Échelle de somnolence d'Epworth
ICSD	Classification internationale des troubles du sommeil
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
MP	Maladie de Parkinson
PSG	Examen polysomnographique
SBM	Morphométrie basée sur la surface
SDE	Somnolence diurne excessive
SP	Sommeil paradoxal
TCSP	Trouble comportemental en sommeil paradoxal
TCSPi	Trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique
TEMP	Tomographie par émission monophotonique
VBM	Morphométrie voxel par voxel

En anglais :

AHI	Apnea-hypopnea index
BAI	Beck Anxiety Inventory
BDI-II	Beck Depression Inventory Second Edition
Cho/Cr	Choline containing compound over creatine ratio
CSF	Cerebrospinal fluid
DAT	Dopamine transporter
DBM	Deformation-based morphometry
DLB	Dementia with Lewy bodies
DOPA	[18F]dihydroxyphenylalanine
DTBZ	[11C]dihydrotetrabenazine
ECD	Ethylene cysteinyl dimer
EDS	Excessive daytime sleepiness
EEG	Electroencephalography
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FDG	Fluorodeoxyglucose
FP-CIT	[123I]loflupane
FWE	Family-wise error

FWHM	Full width at half maximum
GM	Gray matter
H/M	Heart to mediastinum ratio
HC	Healthy subjects
IBZM	[123I] iodobenzamide
IMP	Iodoamphetamine
iRBD	Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder
iRBD-ANX	iRBD patients with anxiety symptoms
iRBD-DEP	iRBD patients with depressive symptoms
iRBD-EDS	iRBD patients with excessive daytime sleepiness
iRBD-nANX	iRBD patients without anxiety symptoms
iRBD-nDEP	iRBD patients without depressive symptoms
iRBD-nEDS	iRBD patients without excessive daytime sleepiness
MCI	Mild cognitive impairment
MDD	Major depressive disorder
MeNER	Methylreboxetine
MIBG	Metaiodobenzylguanidine
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRI	Magnetic resonance imaging
MSA	Multiple system atrophy
MSLT	Multiple Sleep Latency Test
NAA/Cho	N-acetylaspartate over choline ratio
PD	Parkinson's disease
PET	Positron emission tomography
PSG	Polysomnography
R2*	transverse relaxation rate
RBD	Rapid eye movement sleep behavior disorder
SBM	Surface-based morphometry
SPECT	Single-photon emission computerized tomography
TIV	Total intracranial volume
TFCE	Threshold-free cluster enhancement correction
UPDRS-III	Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III
VBM	Voxel-based morphometry
VIF	Variance inflation factor
WM	White matter

RÉSUMÉ

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique (TCSPi) est un trouble du sommeil caractérisé par la perte de l'atonie musculaire lors du sommeil paradoxal. Le TCSPi est également considéré comme un prodrome des synucléinopathies, dont la maladie de Parkinson (MP) et la démence à Corps de Lewy (DCL). Les patients ayant un TCSPi présentent des anomalies de la matière grise à l'imagerie par résonance magnétique qui corrélient avec les déficits moteurs et cognitifs. Bien que les déficits moteurs et cognitifs aient reçu davantage d'intérêt dans les dernières décennies, plusieurs auteurs reconnaissent l'importance d'une grande variété d'autres symptômes prodromaux dans la MP et la DCL, dont la dépression, l'anxiété et la somnolence diurne excessive. Bien que ces symptômes soient fréquents chez les patients ayant un TCSPi, aucune étude ne s'est intéressée aux anomalies morphologiques de ces symptômes dans le TCSPi.

L'objectif général de cette thèse est de mieux comprendre les anomalies morphologiques cérébrales chez les patients ayant un TCSPi et présentant de la dépression, de l'anxiété, et de la somnolence diurne excessive (SDE). Nous avons recruté 59 patients ayant un TCSPi confirmé par polysomnographie et 41 sujets sains. Tous les participants ont complété un examen d'imagerie par résonance magnétique et les questionnaires auto-rapportés suivants : l'inventaire d'anxiété de Beck (BAI), l'inventaire de dépression de Beck (BDI-II), et l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS). Plusieurs techniques d'analyse morphologique ont été employées, incluant la morphométrie basée sur les voxels (VBM), basée sur la déformation (DBM) et basée sur la surface (SBM). Des modèles linéaires généralisés incluant le score total aux questionnaires comme variable indépendante ont été effectués. L'âge, le sexe, l'éducation, le volume intracranial total, la présence d'un trouble cognitif léger et la durée du TCSPi étaient ajoutés comme covariables lorsque pertinents. Les patients ayant un TCSPi étaient également subdivisés en sous-groupe selon l'atteinte d'un seuil cliniquement significatif aux questionnaires, et ces groupes étaient utilisés dans des analyses complémentaires.

L'étude 1 avait pour objectif de recenser la littérature concernant la neuroimagerie chez les patients ayant un TCSPi. Les résultats mettaient en lumière que les patients ayant un TCSPi présentent sur divers techniques en neuroimagerie des anomalies cérébrales autant structurelles que fonctionnelles, et qui s'apparentent à celles retrouvées dans les synucléinopathies. Ces résultats confirment ainsi la pertinence de nos deux études empiriques.

L'étude 2 visait à étudier les anomalies morphologiques chez les patients ayant un TCSPi associées à 1) les symptômes dépressifs au BDI-II, et 2) les symptômes anxieux au BAI. Des analyses VBM ont été employées sur 46 patients ayant un TCSPi et 31 sujets sains. Les résultats montrent que 1) la sévérité des symptômes dépressifs était associée à une diminution des volumes de matière grise au niveau du noyau caudé droit et des régions corticales postérieures et 2) la sévérité des symptômes anxieux était associée à une diminution des volumes de matière grise au niveau de l'amygdale gauche. Les comparaisons de groupe viennent appuyer les atteintes morphologiques identifiées pour la dépression et l'anxiété.

L'étude 3 visait à étudier les anomalies morphologiques chez les patients ayant un TCSPi associées à la somnolence diurne excessive. Des analyses SBM et DBM ont été employées auprès de 49 patients ayant un TCSPi et 19 sujets sains. Les résultats montrent que la sévérité de la somnolence à l'ESS corrélie avec la contraction de la surface des thalamus et du putamen gauche chez les patients ayant un TCSPi. De

façon similaire, les patients ayant un TCSPi avec SDE différaient au niveau de la forme des thalamus et du putamen gauche en comparaison avec les sujets sains, ce qui n'était pas le cas des patients ayant un TCSPi ne rapportant pas de SDE.

En résumé, nous montrons que les symptômes psychiatriques et la somnolence sont rattachés à des atrophies des régions corticales et sous-corticales spécifiques aux symptômes présentés dans le TCSPi. Ces travaux permettent de mieux comprendre les bases neuroanatomiques des symptômes variés dans la phase prodromale des synucléinopathies. Ils ouvrent la voie au développement de nouveaux marqueurs afin de suivre l'évolution des symptômes et leurs réponses face aux futurs traitements de neuroprotection lorsqu'ils seront prêts pour les essais cliniques.

Mots clés : Trouble comportemental en sommeil paradoxal, maladie de Parkinson, démence à corps de Lewy, anxiété, dépression, somnolence diurne excessive, neuroimagerie.

ABSTRACT

Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) is a parasomnia characterized by the loss of muscle atonia during rapid eye movement sleep. iRBD is a prodromal stage of synucleinopathies, such as Parkinson Disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB). iRBD patients also present gray matter brain atrophies, based on magnetic resonance imaging, and these atrophies correlate with motor and cognitive deficits. Although most studies in the last decades have been drawn to the understanding of motor and cognitive symptoms, several authors recognize the importance of a large range of symptoms in PD and DLB, such as depression, anxiety and excessive daytime sleepiness (EDS). Even though these symptoms are frequent in iRBD patients, no studies examined the brain morphological abnormalities related to psychiatric symptoms and somnolence in iRBD.

The main general objective of this thesis is to investigate the brain morphological abnormalities related to depression, anxiety, and EDS in iRBD patients. We recruited 59 polysomnography-confirmed iRBD patients and 41 healthy subjects. All participants underwent a magnetic resonance imaging examination and completed the following self-reported questionnaires: the Beck Anxiety Inventory (BAI), the Beck Depression Inventory Second Edition (BDI-II) and the Epworth Sleepiness Scale (ESS). Several imaging techniques were used to investigate brain morphology, including voxel-based morphometry (VBM), deformation-based morphometry (DBM), and surface-based morphometry (SBM). General linear models including the total scores on self-reported questionnaires as independent variables were computed. Age, gender, education, total intracranial volume, the presence of mild cognitive impairment and iRBD duration were added as covariates when relevant to the analysis. iRBD patients were subdivided into groups based on the cutoff for the presence of clinically significant symptoms on the questionnaires, and those groups were then used for complementary analysis.

The objective of study 1 was to review the literature on neuroimaging in iRBD patients. The results highlighted that iRBD patients show structural and functional brain abnormalities on various neuroimaging techniques, which are similar to those found in synucleinopathies. These results confirm the relevance of our two empirical studies.

The objective of study 2 was to investigate morphological abnormalities in iRBD patients associated with 1) depressive symptoms on the BDI-II, and 2) anxiety symptoms on the BAI. VBM analyses were used with 46 iRBD patients and 31 healthy subjects. The results show that 1) depressive symptom severity was associated with decreased gray matter volumes in the caudate nuclei and posterior cortical regions, and that 2) anxiety symptom severity was associated with decreased gray matter volumes in the left amygdala. Group comparisons support the morphological abnormalities identified for depression and anxiety.

The objective of study 3 was to investigate morphological abnormalities in iRBD patients associated with excessive daytime sleepiness. SBM and DBM analyses were used with 49 iRBD patients and 19 healthy subjects. The results show that the severity of daytime sleepiness reported on the ESS correlates with the contraction of the surface of the thalamus and the left putamen in iRBD patients. Similarly, iRBD patients with EDS differed in the shape of the thalamus and the left putamen compared with healthy subjects, which was not the case for the iRBD patients without EDS.

In summary, we show that prodromal symptoms are related to brain atrophies in cortical and subcortical regions specific to depression, anxiety and EDS in iRBD. This work provides a better understanding of the neuroanatomical basis of psychiatric symptoms and somnolence in the prodromal stage of synucleinopathies. It paves the way for the development of new biomarkers to assess the evolution of symptoms and their response to the future neuroprotective treatments when they will be available for clinical trials.

Keywords : Rapid eye movement sleep behavior disorder, Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, anxiety, depression, excessive daytime sleepiness, neuroimaging

INTRODUCTION

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP) est une parasomnie caractérisée par des mouvements anormaux lors du sommeil paradoxal (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Bien plus qu'une simple maladie du sommeil, le TCSP représente également un stade prodromal de plusieurs maladies neurodégénératives, notamment de la maladie de Parkinson (MP) et de la démence à corps de Lewy (DCL) (Howell & Schenck, 2015). Environ 35% des patients ayant un TCSP développeront une maladie neurodégénérative dans les cinq premières années suivant le diagnostic de TCSP, et ce chiffre augmente à plus de 80% sur une période de 14 ans (Iranzo et al., 2013; Schenck et al., 2013). Ainsi, le TCSP offre une opportunité unique d'étudier les stades précoces de la MP et de la DCL, avant l'apparition des troubles moteurs et cognitifs majeurs permettant leurs diagnostics cliniques.

Longtemps caractérisées essentiellement pour leurs atteintes motrices et cognitives, la communauté scientifique reconnaît à présent l'importance de plusieurs autres symptômes prodromaux, dont la dépression, l'anxiété et la somnolence diurne excessive (SDE), dans la MP et la DCL (McKeith et al., 2017; Weintraub & Burn, 2011). La dépression, l'anxiété et la SDE sont fréquentes dans la MP et la DCL, mais passent souvent inaperçues (Aarsland et al., 2012; Broen et al., 2016; Cagnin et al., 2016; Chaudhuri & Schapira, 2009; Dobkin et al., 2013; Fritze et al., 2011; Weintraub et al., 2003). De plus, ces symptômes peuvent précéder de plusieurs années l'apparition de la MP et de la DCL (Abbott et al., 2005; Bower et al., 2010; Gustafsson et al., 2015; Jacob et al., 2010; C. H. Lin et al., 2015). De façon similaire, les patients ayant un TCSP rapportent davantage de symptômes dépressifs, anxieux et de somnolence diurne que ce qui est observé dans la population générale âgée (Arnulf et al., 2015; Barber et al., 2017; Frauscher et al., 2014; Mahlkecht et al., 2015). En effet, entre 20 et 30% des patients ayant un TCSP rapportent des symptômes dépressifs, anxieux et de la SDE (Arnulf et al., 2015; Frauscher et al., 2014; Mahlkecht et al., 2015). La présence de dépression ou de SDE chez les patients ayant un TCSP augmenterait les risques de développer une maladie neurodégénérative (Arnulf et al., 2015; Fereshtehnejad et al., 2017; J. Zhou et al., 2017). Les symptômes dépressifs ont également été associés à des signes de neurodégénérescence chez les patients ayant un TCSP (Barber et al., 2017; Wing et al., 2015). Toutefois, à ce jour, la pathophysiologie de ces symptômes dans le TCSP reste méconnue et très peu étudiée.

Dans la MP et la DCL, des études ont rapporté des anomalies de la matière grise associées à la dépression, l'anxiété et la somnolence diurne (Cardoso et al., 2009; Feldmann et al., 2008; Hanganu et al., 2017; Surdhar et al., 2012; van Mierlo et al., 2015; Vriend et al., 2016; Wee et al., 2016; M. C. Wen et al., 2017). La dépression dans la MP et la DCL a été associée à une diminution des volumes de la matière grise au niveau de l'hippocampe, de l'amygdale, du thalamus et des régions fronto-temporales (Cardoso et al., 2009; Feldmann et al., 2008; Hanganu et al., 2017; Surdhar et al., 2012; van Mierlo et al., 2015), alors que l'anxiété a été associée à une diminution des volumes de la matière grise spécifiquement au niveau de l'amygdale, du précuneus et du gyrus cingulaire antérieur (Vriend et al., 2016; Wee et al., 2016). Par ailleurs, une diminution des volumes la matière grise dans de nombreuses régions corticales (frontal, temporal, occipital) et au niveau du cervelet, ainsi qu'une augmentation des volumes de la matière grise dans les régions hippocampiques ont été retrouvés chez les patients avec la MP présentant de la SDE (Chondrogiorgi et al., 2016; Gama et al., 2010; Kato et al., 2012). À ce jour, aucune étude n'a documenté dans le TCSP les anomalies de la matière grise en lien avec les symptômes dépressifs, anxieux ou la SDE.

L'objectif général de cette thèse doctorale est d'identifier des altérations neuroanatomiques associées à la dépression, l'anxiété et la somnolence diurne dans le TCSP. Pour ce faire, des patients ayant un TCSP ont complété plusieurs questionnaires auto-rapportés sur la sévérité de leurs symptômes et ont passé également un examen en imagerie par résonance magnétique (IRM). Cette thèse permet de mieux comprendre la pathophysiologie des symptômes dépressifs, anxieux et de la somnolence diurne dans le TCSP. Une meilleure compréhension de la pathophysiologie de ces symptômes pourrait mener aux développements de traitements plus appropriés et à l'identification de nouveaux marqueurs du développement de la MP et de la DCL.

Le premier chapitre de la présente thèse est consacré au contexte théorique ayant servi à l'élaboration de ce projet de recherche. Ce chapitre aborde les concepts importants et les différentes études liés à la problématique énoncée. Le deuxième chapitre élabore davantage sur les objectifs et les hypothèses de recherche de cette thèse. Le troisième chapitre porte sur une recension des écrits concernant les études en neuroimagerie dans le TCSP, tandis que les chapitres 4 et 5 sont respectivement les deux études empiriques qui visent à répondre aux hypothèses de recherches élaborées précédemment. Finalement, le dernier chapitre (chapitre 6) présente la discussion et la conclusion générale de ces études. Les principaux résultats seront d'abord résumés, puis interprétés à la

lumière de la littérature. Les implications théoriques et cliniques, ainsi que les limites méthodologiques seront discutées, et des pistes d'études futures seront proposées.

CHAPITRE 1

CONTEXTE THÉORIQUE

1.1 Trouble comportemental en sommeil paradoxal

Le TCSP est une pathologie du sommeil caractérisée par des mouvements indésirables qui ont lieu pendant la phase du sommeil paradoxal (SP) (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Le SP constitue une phase distincte du sommeil et peut être sommairement décrit comme un cerveau actif dans un corps paralysé (Jouvet et al., 1959). Durant le SP, l'activité électrique cérébrale est semblable à celle présente lors de l'éveil et on y retrouve une atonie musculaire complète (Siegel, 2011). Les patients ayant un TCSP ont une perte complète ou partielle de cette atonie musculaire, ce qui libère l'activité musculaire et peut mener à la survenue de comportements durant le SP. Il est reconnu que les patients ayant un TCSP agissent leurs rêves. En effet, les comportements nocturnes observés en laboratoire concordent avec les contenus des rêves rapportés par les patients (Valli et al., 2012). Parmi ces comportements, on peut noter le fait de sortir brusquement du lit, courir, crier, donner des coups de poing et saisir des objets (Schenck, 1987). Ces comportements sont pour la plupart violents et causent fréquemment des blessures pour le patient ou son partenaire de lit (Olson et al., 2000; Schenck et al., 2009).

1.1.1 Historique et critères diagnostiques

Les premiers cas de TCSP ont été rapportés initialement chez l'animal par Jouvet et Delorme (1965). Suite à une lésion du tronc cérébral au niveau du pont, ces auteurs ont remarqué chez le chat l'apparition de comportements complexes durant le SP (Jouvet & Delorme, 1965). Les chats bondissaient, griffaient et chassaient des proies imaginaires. Toutefois, ce n'est qu'en 1986 que le TCSP a été identifié chez l'humain. Cinq patients, pour la plupart des hommes souffrant de troubles neurologiques, présentaient des comportements complexes durant le SP (Schenck, Bundlie, Ettinger, Mahowald, & Schenck, 1986). Quelques années plus tard, le diagnostic de TCSP a été introduit dans l'*International Classification of Sleep Disorders : diagnostic and coding manual* (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

Plusieurs modifications aux critères diagnostiques originaux ont été réalisées et nous utilisons maintenant ceux publiés dans la troisième version de l'ICSD (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Les critères diagnostiques de l'ICSD-III sont les suivants :

- A. Épisodes répétés de vocalisation ou de comportements complexes lors du sommeil;
- B. Ces comportements se déroulent en SP, tel qu'indiqués par un examen polysomnographique (PSG) ou si le patient rapporte agir ses rêves ;
- C. L'examen PSG démontre une perte de l'atonie musculaire en SP tel que définie selon les recommandations de l'AASM. (Berry et al., 2016) ;
- D. Ce trouble du sommeil n'est pas mieux expliqué par un autre trouble du sommeil, un trouble psychiatrique, la prise de médication ou de substances psychotropes.

Les critères diagnostiques A à D doivent être rencontrés pour établir le diagnostic de TCSP. Toutefois, en absence d'examen PSG, il est possible d'apposer le diagnostic de TCSP *probable* si les autres critères diagnostiques sont respectés. Plusieurs questionnaires ont été conçus dans l'optique de dépister le TCSP sans la nécessité d'un examen PSG (Boeve et al., 2013; Li et al., 2010; Marelli et al., 2016; Postuma, Arnulf, et al., 2012; Sasai, Matsuura, Wing, & Inoue, 2012).

1.1.2 Épidémiologie

La prévalence du TCSP varie entre 0.38% et 2% sur la base d'études effectuées dans des cliniques du sommeil (H. F. K. Chiu et al., 2000; Kang et al., 2013; Ohayon et al., 1997). La prévalence de TCSP *probable* varie plutôt entre 2.7 et 6.8% dans la population âgée (Boot et al., 2012; Ma et al., 2016; Mahlkecht et al., 2015). Toutefois, la prévalence du TCSP serait sous-estimée pour plusieurs raisons. Premièrement, les patients ayant un TCSP conservent une bonne qualité de sommeil et près de 35% des patients ne sont pas conscients de leurs comportements nocturnes (Iranzo, Santamaria, & Tolosa, 2009). En ce sens, seulement 40% des patients consulteraient spécifiquement en raison de comportements violents durant le sommeil (Ju et al., 2011). Deuxièmement, le délai entre l'apparition des symptômes et la consultation médicale est d'environ 9 ans. Les raisons soulevées par les patients pour expliquer ce délai sont la croyance que les comportements nocturnes sont bénins, qu'ils sont temporaires ou qu'il n'existe pas de traitement (White et al., 2012). Finalement, le partenaire de lit constitue souvent le seul témoin des comportements et la raison principale pour laquelle les patients ayant un TCSP consultent un

médecin, ce qui pose problème pour le dépistage en l'absence d'un partenaire de lit (Fernández-Arcos et al., 2016; White et al., 2012).

Le TCSP affecte majoritairement les hommes de plus de 50 ans (Fernández-Arcos et al., 2016; Schenck & Mahowald, 2002). Le ratio hommes-femmes est de 8 hommes pour 2 femmes (Olson et al., 2000). Le diagnostic de TCSP est effectué en moyenne entre 60 et 68 ans (Fernández-Arcos et al., 2016; Olson et al., 2000; Schenck & Mahowald, 2002). Lorsque le TCSP est diagnostiqué avant 40 ans, il est généralement secondaire à d'autres pathologies ou à la prise de médicaments ou de substances (Fernández-Arcos et al., 2016; Schenck & Mahowald, 2002).

1.1.3 Étiologie

Le TCSP peut être catégorisé comme secondaire ou idiopathique. Le TCSP secondaire résulte d'une condition médicale connue (Manni et al., 2011). Il est reconnu notamment que le TCSP peut être causé par un accident vasculaire cérébral au niveau du tronc cérébral (Kimura et al., 2000), par la prise de certains médicaments psychotropes, dont certaines classes d'antidépresseurs (Gagnon, Postuma, & Montplaisir, 2006; Lee, Baron, Soca, & Attarian, 2016), ou par le sevrage ou l'abus d'alcool (Plazzi et al., 2002). Le TCSP est également considéré comme secondaire, lorsqu'il coïncide avec un autre trouble du sommeil, comme la narcolepsie, (Dauvilliers et al., 2013) ou une maladie neurodégénérative de la catégorie des synucléinopathies (Olson et al., 2000). D'autre part, le TCSP est dit idiopathique, lorsqu'il se présente sans cause médicale connue.

1.2 Association entre le TCSP et les maladies neurodégénératives

Le TCSP secondaire est fréquent dans les maladies neurodégénératives et particulièrement dans les synucléinopathies qui regroupent la MP, la DCL et l'atrophie multisystémique (AMS) (Boeve et al., 2013). Elles se caractérisent par l'accumulation anormale d'agrégats de protéine alpha-synucléine dans les neurones. La MP est caractérisée par la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire entraînant ainsi des symptômes moteurs dont les tremblements au repos, une rigidité musculaire, une bradykinésie et une perte des réflexes posturaux et de la démarche. Bien que présentant certaines similitudes avec la MP, la DCL se manifeste d'abord par une démence et des signes comme un parkinsonisme (rigidité, tremblements, mouvements lents), des hallucinations visuelles et une fluctuation de la vigilance. La présence importante de corps de Lewy, correspondant à des accumulations d'alpha-synucléine, et de dégénérescences neurofibrillaires au niveau du néocortex, du système limbique

et du tronc cérébral est caractéristique de la DCL. Pour ce qui est de l'AMS, elle est moins fréquente en comparaison avec la MP et la DCL. Elle se caractérise par la combinaison d'un syndrome parkinsonien résistant à la levodopa, d'une ataxie cérébelleuse, de symptômes pyramidaux, et d'une dysautonomie (troubles érectiles, hypotension orthostatique, incontinences). On retrouve le TCSP dans près de 45% des individus atteints de la MP, 80% de ceux avec la DCL et plus de 88% des personnes atteintes de l'AMS (Palma et al., 2015; Pao et al., 2013; X. Zhang et al., 2017). Bien que rares, quelques cas de TCSP secondaire à d'autres types de maladies neurodégénératives ont également été rapportés, notamment dans la paralysie supranucléaire progressive, la dysautonomie pure et la maladie d'Alzheimer (Arnulf et al., 2005; Gagnon, Petit, et al., 2006; Weyer, Minnerop, Abele, & Klockgether, 2006).

Initialement, le TCSP idiopathique (TCSPi) était considéré uniquement comme une pathologie du sommeil affectant le SP. Toutefois, le suivi longitudinal de ces patients a mené à une découverte importante. Dans une cohorte de 29 patients ayant un TCSPi, plus du tiers des patients ont développé un parkinsonisme à l'intérieur de 5 ans (Schenck, Bundlie, & Mahowald, 1996). En suivant cette cohorte durant de nombreuses années, ils ont conclu que plus de 80% des patients ayant un TCSPi développeront ultérieurement une maladie neurodégénérative, pour la plupart une synucléinopathie (Schenck et al., 2012; Schenck, 2003). Plusieurs autres études ont confirmé que la majorité des patients ayant un TCSPi développeront une maladie neurodégénérative, principalement la MP, la DCL ou l'ASM (Iranzo et al., 2006, 2013; Olson et al., 2000; Postuma, Aarsland, et al., 2012; Postuma, Gagnon, Bertrand, Génier Marchand, & Montplaisir, 2015; Postuma et al., 2019). De plus, certaines études ont montré que les patients ayant un TCSPi qui n'ont pas développé de maladies neurodégénératives présentent néanmoins des signes de neurodégénérescence et la présence de corps de Lewy à l'examen post mortem (Iranzo, Stefani, Serradell, Martí, & Lomeña, 2017; Iranzo et al., 2013). Ces résultats ont mené plusieurs auteurs à remettre en question le terme « idiopathique » pour décrire le TCSPi (Ferini-Strambi, 2011; Postuma et al., 2015). Aujourd'hui, le TCSPi est considéré comme un prodrome des synucléinopathies (Boeve et al., 2013; Ferini-Strambi, 2011; Postuma et al., 2015).

Selon le modèle de Braak (2003), les atteintes dans la MP débuteraient initialement au niveau du nerf vague et du bulbe olfactif. Par la suite, la pathologie progresserait des régions caudales du tronc cérébral aux régions plus rostrales (Braak et al., 2003). Le tronc cérébral serait atteint en commençant par le pont, puis le mésencéphale. Advenant une détérioration des neurones dans le noyau sublatérodorsal du pont et la région ventromédiane du bulbe rachidien, les régions responsables de

l'atonie musculaire du SP, il y aurait alors perte de l'atonie musculaire et apparition des mouvements nocturnes du TCSP (McKenna & Peever, 2017). Le TCSP est ainsi conceptualisé comme un stade prodromal de la MP, lors duquel les pertes neuronales ont déjà débuté, mais n'atteignent pas encore l'étendue et la sévérité de celles retrouvées lorsque les symptômes moteurs permettant le diagnostic de la MP se manifestent. Cette conception du TCSP est corroborée par les études en neuroimagerie et les études post-mortems (Ehrminger et al., 2016; Iranzo et al., 2013). Dans des stades plus avancés du modèle de Braak, on observerait une atteinte plus importante des régions sous-corticales, notamment de la substance noire, des noyaux gris centraux et du thalamus, ainsi que des régions corticales temporales. À ce moment, et découlant de la perte neuronale dans la substance noire du mésencéphale et dans les noyaux gris centraux, les troubles moteurs de la MP seraient apparents. Dans les stades plus avancés de la maladie, il y aurait une atteinte de l'ensemble du néocortex menant à des troubles cognitifs et à la démence. Plusieurs limites ont été soulevées concernant ce modèle, notamment que près de 20 à 50% des patients ayant une MP ne semblaient pas correspondre à ce que le modèle décrivait comme atteintes (Burke et al., 2008). Un second modèle « dual-hit hypothesis » a été proposé combinant deux patrons de propagation, un premier correspondant au modèle de Braak qui trouve son point d'entrée par le système nerveux entérique, et un second qui débute dans le bulbe olfactif et se propage aux régions corticales olfactives en premier, puis à l'amygdale et aux autres régions cérébrales (Hawkes et al., 2007). Des études de neuroimagerie récentes appuient le « dual-hit hypothesis » et suggèrent que les patients avec une MP ayant un TCSP se distingueraient de ceux n'ayant pas de TCSP en ce qui concerne la nature et l'étendue des anomalies cérébrales (Pyatigorskaya et al., 2021; Rahayel et al., 2019). Les patients ayant une MP et un TCSP concomitant présentaient des atteintes correspondant au modèle de Braak, alors que les patients ayant uniquement une MP présentaient plutôt des atteintes concordant avec une propagation par les voies olfactives (Pyatigorskaya et al., 2021). Le modèle de Braak constitue donc un modèle intéressant dans la compréhension du TCSP et de l'évolution vers une synucléinopathie, bien que certaines limites soient soulevées et que d'autres modèles complémentaires soient proposés.

En somme, le TCSPi est considéré comme un prodrome des synucléinopathies. Il représente un modèle fort intéressant, afin d'étudier les stades précoces de ces maladies neurodégénératives, d'identifier de nouveaux marqueurs et d'identifier les patients qui sont davantage à risque de développer une maladie neurodégénérative. L'identification de patients à risque constitue un objectif important pour les futurs essais thérapeutiques visant à tester l'efficacité des médicaments de

neuroprotection présentement en développement (Berg et al., 2021; Postuma, Gagnon, Bertrand, Genier Marchand, & Montplaisir, 2015)

1.3 Symptômes prodromaux dans le TCSPi

Bien que le TCSPi représente un facteur de risque important des synucléinopathie, il existe une grande hétérogénéité dans le délai entre l'apparition du TCSP et la conversion vers une synucléinopathie, variant de quelques mois à plus de 15 ans (Iranzo et al., 2013). Par conséquent, plusieurs symptômes prodromaux des synucléinopathies ont été investigués dans le TCSPi. Les troubles moteurs, cognitifs, olfactifs, autonomiques, psychiatriques et les troubles du sommeil surviendraient jusqu'à 10 ans avant le diagnostic de la MP (Gaenslen et al., 2011). La présence de ces symptômes prodromaux chez une personne âgée est associée à une augmentation du risque de développer une maladie neurodégénérative (Berg et al., 2015). De façon intéressante, les patients ayant un TCSPi présentent également davantage de symptômes moteurs, cognitifs, olfactifs, autonomiques, psychiatriques et de perturbations du sommeil que ce qui est observé dans la population générale âgée (Gagnon et al., 2009; Massicotte-Marquez et al., 2008; Postuma, Lang, Massicotte-Marquez, & Montplaisir, 2006; Postuma, Gagnon, Vendette, & Montplaisir, 2009; Postuma, Lanfranchi, Blais, Gagnon, & Montplaisir, 2010; Postuma, Gagnon, Pelletier, & Montplaisir, 2017). Plusieurs de ces symptômes augmentent les risques de conversion vers une maladie neurodégénérative chez les patients ayant un TCSPi (Voir le review Miglis et al., 2021).

Dans la MP et la DCL, plusieurs symptômes, notamment la dépression, l'anxiété et la somnolence diurne, demeurent sous-diagnostiqués et passent souvent inaperçus en comparaison des symptômes moteurs et cognitifs (Pontone et al., 2009; Szatmari et al., 2017). Pourtant, ces symptômes ont un impact important sur la qualité de vie des patients, le coût des traitements et la charge de travail des professionnels de la santé et des aidants naturels (Szatmari et al., 2017). Compte tenu de la prévalence élevée des symptômes psychiatriques dans la MP et la DCL, certains auteurs s'entendent même pour suggérer que la MP est une maladie neuropsychiatrique (Weintraub & Burn, 2011). En ce sens, les critères diagnostique de la DCL inclus également la somnolence et les symptômes psychiatriques, en plus des atteintes cognitives (McKeith et al., 2017). Toutefois, ces symptômes demeurent insuffisamment étudiés dans les stades précoces de la MP et de la DCL, notamment dans le TCSPi. Dans le cadre de cette thèse, je m'intéresserai donc à la pathophysiologie de la dépression, de l'anxiété et de la SDE dans le TCSPi.

1.3.1 Dépression dans le TCSPi

La dépression est un symptôme fréquemment retrouvé chez les patients ayant un TCSPi (Assogna et al., 2021; Chiu et al., 2021; Postuma et al., 2019). La prévalence de la dépression chez les patients ayant un TCSPi varie entre 17% et 29% en fonction des études (Chiu et al., 2021; Postuma et al., 2019). Environ 30% des patients avec un TCSPi ont une histoire antérieure de dépression, comparativement à seulement 17% chez les personnes âgées sans TCSP (Frauscher et al., 2014). Les études rapportent davantage de symptômes dépressifs dans le TCSPi et les patients avec un TCSPi ont jusqu'à 7 fois plus de chance de montrer des signes cliniques de dépression que des personnes âgées sans TCSP (Assogna et al., 2021; Barber et al., 2017; Kim et al., 2020). L'intensité de l'activité musculaire durant le SP des patients avec un TCSP corrèle également avec la sévérité des symptômes dépressifs (Kim et al., 2020). De plus, la dépression dans le TCSPi est associée à une efficacité moindre de la médication (clonazepam ou melatonine) pour les symptômes du TCSP (Sunwoo et al., 2020). De façon similaire, les individus ayant un TCSP probable (identifié à l'aide d'un questionnaire plutôt qu'une PSG) rapportent davantage de symptômes dépressifs et étaient près de 7 fois plus à risque d'utiliser des antidépresseurs (Kim et al., 2020; Mahlke et al., 2015). Bien que la dépression dans le TCSPi est insuffisante pour prédire le développement d'une maladie neurodégénérative et semble plutôt demeurer stable dans le temps (Barber et al., 2017; Fereshtehnejad et al., 2017; Honeycutt et al., 2021; Postuma et al., 2019), certaines études ont documenté que les patients ayant un TCSPi concomitant avec une dépression montraient davantage de troubles olfactifs et une réduction de l'apport en dopamine dans le striatum, deux signes de neurodégénérescence, comparativement aux patients ayant un TCSPi sans dépression (Barber et al., 2017; Wing et al., 2015).

Dans la population âgée, il est également reconnu que la dépression représente un facteur de risque de la MP et de la DCL (Chan et al., 2021; Schrag et al., 2019; Tetsuka, 2021; S. Wang et al., 2018). La dépression pourrait survenir jusqu'à 25 ans avant le diagnostic de la MP ou de la DCL (Gustafsson et al., 2015). Les individus diagnostiqués avec une dépression sont 2,2 fois plus à risque de développer ultérieurement la MP selon une méta-analyse récente (S. Wang et al., 2018). L'inefficacité des antidépresseurs et un premier épisode dépressif après l'âge de 50 ans augmentaient les risques de développer la MP (Chan et al., 2021). On retrouve d'ailleurs des déficits dopaminergiques au niveau du striatum et davantage de symptômes prodromaux de la MP et la DCL chez les individus diagnostiqués avec une dépression après 55 ans (Kazmi et al., 2021). En ce sens, un consortium de la *Movement*

Disorder Society a inclus la dépression parmi une liste de critères, afin d'identifier les individus dans la phase prodromale de la MP ou de la DCL (Berg et al., 2015).

La dépression constitue également une composante clinique importante dans la MP et la DCL, et a un impact significatif sur la qualité de vie des patients (Su et al., 2021). Environ 35% des patients ayant une MP, 40% des patients ayant une DCL et 60% des patients ayant une MSA souffriraient de dépression (Goodarzi et al., 2016; Tetsuka, 2021; Zhang et al., 2018). Dans ces maladies, deux hypothèses sont proposées pour expliquer la forte prévalence de la dépression : 1) elle résulterait des difficultés psychosociales associées au fait de vivre les conséquences d'une maladie chronique (Aarsland et al., 2012), et 2) la dépression résulterait du processus neurodégénératif affectant les régions limbiques et du tronc cérébral impliquées dans les émotions et le déséquilibre des neurotransmetteurs (Bang et al., 2021). Il est fort probable que ces deux explications coexistent dans la MP et la DCL. Toutefois, plusieurs auteurs s'entendent pour souligner l'importance du processus neurodégénératif comme facteur explicatif de la dépression dans la MP et la DCL (Aarsland et al., 2012; Antar et al., 2021; Ehmann et al., 1990). Appuyant cette hypothèse, on retrouve davantage de dépression dans la MP que dans d'autres maladies chroniques ayant un impact similaire sur la vie quotidienne (Ehmann et al., 1990). La dépression précède de plusieurs années les symptômes handicapants de la MP (Gustafsson et al., 2015). De plus, il semble que la pathophysiologie de la dépression dans la MP soit distincte de celle qu'on retrouve pour la dépression dans la population générale, et répond donc différemment aux traitements pharmaceutiques (Bang et al., 2021). Par conséquent, nous supposons également que la dépression observée dans la phase prodromale de la MP chez les patients ayant un TCSPi serait multifactorielle et résulterait d'un processus neurodégénératif affectant les régions du système limbique et du tronc cérébral (Chiu et al., 2021).

1.3.2 Anxiété dans le TCSPi

L'anxiété a été très peu étudiée dans le TCSPi. Deux études ont montré que les individus ayant un TCSPi ou un TCSP probable étaient plus anxieux que des individus n'ayant pas de TCSP (Assogna et al., 2021; Beauchamp et al., 2020; Mahlkecht et al., 2015). Une autre étude a rapporté que les patients ayant un TCSPi étaient 6 fois plus à risque de rapporter des symptômes anxieux significatifs que des sujets sains (Barber et al., 2017). La sévérité des symptômes anxieux dans le TCSPi augmentait au fil du temps et ne serait pas associée à un risque plus élevé de conversion à une maladie neurodégénérative (Honeycutt et al., 2021; Postuma et al., 2019). Toutefois, dans la population âgée, la présence de trait

anxieux ou d'un trouble anxieux va jusqu'à doubler les risques de développer une MP (Bower et al., 2010; C. H. Lin et al., 2015). Certains auteurs ont également rapporté l'anxiété comme étant un facteur de risque de développer la MP, et un des premiers symptômes prodromaux, précédant de plus de 20 ans le diagnostic de la MP (Abou Kassm et al., 2021; Schrag et al., 2015).

L'anxiété est très fréquente chez les patients ayant une MP, une DCL ou une MSA. Près de 35% des individus ayant une MP et 65-70% de ceux ayant une DCL ou une MSA rapportent un niveau d'anxiété cliniquement significatif (Broen et al., 2016; Segers, Benoit, Meyts, & Surquin, 2020; Zhang et al., 2018). Les troubles anxieux les plus fréquemment rapportés dans la MP sont le trouble panique, la phobie sociale et le trouble d'anxiété généralisé (Broen et al., 2016; Seritan et al., 2019). De la même façon que pour la dépression, plusieurs étiologies ont été proposées pour expliquer l'anxiété dans la MP. L'anxiété est multifactorielle dans la MP, composé de facteurs psychologiques et neurobiologiques (Jones et al., 2020). Certaines particularités de l'anxiété dans la MP semblent appuyer l'hypothèse d'une origine psychosociale. L'anxiété dans la MP est liée aux fluctuations motrices associées à la fin de dose des médicaments qui entraînent une réapparition des symptômes parkinsoniens (Jones et al., 2020). De plus, les patients ayant une MP rapportent avoir peur de tomber, vivre de l'anxiété sociale face aux symptômes parkinsoniens et de la détresse associée au fait de dépendre des autres (Jones et al., 2020). Toutefois, il semble que l'anxiété dans la MP ne puisse pas être uniquement expliquée par l'impact psychosocial des symptômes parkinsoniens. En effet, dans plusieurs cas, les symptômes anxieux précèdent le diagnostic de la MP de plusieurs années (Abou Kassm et al., 2021). De plus, les patients ayant la MP présentent davantage d'anxiété que les individus souffrant d'autres maladies chroniques causant une invalidité équivalente à celle qu'on retrouve dans la MP (Menza et al., 1993). D'autre part, la pathophysiologie partagée par la MP et les troubles anxieux, notamment les dérèglements de l'amygdale, des noyaux gris centraux et du système dopaminergique ou noradrénergique, pourraient expliquer la forte prévalence de troubles anxieux dans la MP (Pontone et al., 2019; Witt et al., 2019). Par conséquent, nous supposons également que l'anxiété observée dans la phase prodromale de la MP chez les patients ayant un TCSPi serait multifactorielle et le résultat d'un processus neurodégénératif affectant les régions limbiques ou le tronc cérébral (Chiu et al., 2021).

1.3.3 Somnolence diurne excessive (SDE) dans le TCSPi

La somnolence diurne a été rapportée plus fréquemment chez les patients ayant un TCSPi comparativement à des sujets sains appariés sur l'âge et le sexe (Arnulf et al., 2015; Dijkstra et al., 2019).

Entre 20 et 30% des patients ayant un TCSPi présentent une SDE, ce qui serait similaire à la prévalence rapportée dans la MP (Arnulf et al., 2015; Postuma et al., 2017). Dans le TCSPi, la présence de SDE irait jusqu'à tripler les risques de développer une synucléinopathie (Arnulf et al., 2015; J. Zhou et al., 2017). Ces résultats n'ont toutefois pas été reproduits dans de larges cohortes de patients ayant un TCSPi (Postuma et al., 2017; Postuma et al., 2019).

Dans la population âgée, la SDE représenterait un facteur de risque de la MP (Abbott et al., 2005; Gao et al., 2011). La SDE est d'ailleurs considérée comme un symptôme prodromal de la MP et un facteur important pour diagnostiquer la DCL (Berg et al., 2015; Matar, Ehgoetz Martens, et al., 2020). En ce sens, la présence de trouble du sommeil, en excluant l'apnée obstructive du sommeil, permettait de prédire un plus haut risque de conversion vers la MP dans un sondage auprès de plus de 90 000 personnes âgées (Hsiao et al., 2017). Toutefois, comme dans le TCSPi, ces résultats demeurent controversés. Une étude récente n'a pu reproduire ces résultats, ne montrant pas de liens entre la SDE et le développement de la MP après un suivi de trois ans (Zolfaghari et al., 2022). Certains auteurs ont soulevé l'hypothèse que la SDE serait plutôt associée au déclin cognitif qui touche plusieurs individus avec un TCSPi (Jausent et al., 2012).

La somnolence diurne est fréquente dans la MP, la DCL et la MSA, touchant environ 30-35% de ces patients (Feng et al., 2021; Lin et al., 2020). Toutefois, certaines études n'ont pas rapporté de différences au niveau de la somnolence diurne entre les patients ayant une MP et des sujets sains, surtout dans les stades débutants de la MP (Andrea et al., 2021; Schrag et al., 2015; Simuni et al., 2015). La SDE toucherait principalement les patients lors des stades avancés de la MP ou ceux atteints de démence (Chahine et al., 2017). La sévérité de la somnolence diurne progresserait avec l'évolution de la maladie, et serait associée à un profil d'individu de sexe masculin, plus âgé, présentant davantage de symptômes dépressifs et anxieux, de problématiques au niveau du sommeil, dont le TCSP, et plus atteint au niveau cognitif (Amara et al., 2017; Xiang et al., 2019; Xu et al., 2021; Zhu, van Hilten, & Marinus, 2016). Plusieurs facteurs ont été identifiés pour expliquer la SDE dans la MP, soit la conséquence d'un sommeil fragmenté, l'effet secondaire de traitements dopaminergiques, la perte de neurones orexinergiques et la neurodégénérescence dans les régions du tronc cérébral associées à la régulation du sommeil et de l'éveil (Y. Shen & Liu, 2020). Nous supposons également que la SDE serait multifactorielle dans le TCSPi et liée au processus dégénératif dans les régions associées à la régulation du sommeil et de l'éveil.

1.3.4 Comorbidité des symptômes psychiatriques et de la somnolence dans le TCSPi.

Peu d'études se sont intéressées à la comorbidité et la temporalité des symptômes prodromaux à l'étude dans la population ayant un TCSPi. Les auteurs reconnaissent que la temporalité de ces symptômes dans le TCSPi demeure difficile à statuer, en raison d'une pluralité de trajectoires cliniques pour ces patients (Aguirre-Mardones et al., 2015). Une étude s'est intéressée à l'interaction entre ces symptômes prodromaux pour expliquer l'anxiété, la dépression et la somnolence diurne présentes chez les patients ayant un TCSPi (Barone et al., 2023). Cette étude indiquait que la somnolence diurne permettait d'expliquer significativement la variance de la sévérité des symptômes dépressifs et anxieux, ce qui a amené les auteurs à suggérer que les problématiques de sommeil pourraient être contributives des symptômes anxieux et dépressifs dans le TCSPi. D'autres études appuient la relation entre la somnolence diurne et les symptômes psychiatriques dans le TCSPi (Chiu et al., 2021). Aucune étude ne s'est toutefois intéressée spécifiquement à la comorbidité entre l'anxiété et la dépression dans le TCSPi. L'article 2 de la présente thèse rapporte néanmoins une comorbidité des symptômes anxieux et dépressifs. Parmi les 25 patients ayant un TCSPi présentant des symptômes psychiatriques dans notre étude, environ le tiers rapportait uniquement des symptômes dépressifs cliniquement significatifs, un second tiers uniquement des symptômes anxieux, et le dernier tiers présentait à la fois des symptômes dépressifs et anxieux (Bourgouin, Rahayel, et al., 2018). Par ailleurs, la comorbidité de l'anxiété et de la dépression chez les patients ayant une MP a été depuis longtemps démontrée (Menza et al., 1993).

1.4 Neuroimagerie anatomique des symptômes psychiatriques et de la somnolence dans les synucléinopathies

Compte tenu de l'importance de la dépression, de l'anxiété et de la somnolence diurne dans la MP, la DCL, la MSA et le TCSPi, de nombreux auteurs se sont intéressés à mieux comprendre la pathophysiologie de ces symptômes dans ces maladies. À cet effet, plusieurs études ont exploré les corrélats neuroanatomiques de ces symptômes à l'aide de la neuroimagerie anatomique en utilisant la technique de *Voxel-based morphometry* (VBM). La VBM est une méthode permettant de mesurer voxel par voxel la concentration locale de matière grise ou blanche (Ashburner & Friston, 2000; Mechelli et al., 2005). La VBM permet notamment de comparer les volumes de matière grise à travers différents groupes ou de corrélérer les volumes de matière grise avec des symptômes spécifiques. Il s'agit donc d'une méthode de choix pour en apprendre davantage sur la pathophysiologie des symptômes. Toutefois, le principal inconvénient de la représentation basée sur le voxel est qu'elle condense plusieurs informations anatomiques pour en faire ressortir une seule valeur d'intensité par mm^3 représentant le

« volume » de matière grise. Dans les contextes où l'on souhaite mieux comprendre les différences anatomiques parfois complexes ou les différences à une plus petite échelle de mesure, soit moins d'un mm^3 , cette technique peut être insuffisante de par sa faible sensibilité. D'autres techniques de neuroimagerie anatomique offrent une compréhension plus approfondie des comparaisons anatomiques obtenues avec la VBM, notamment les analyses de morphométrie basées sur la déformation (DBM) ou celles basées sur la surface (SBM) qui permettent de mesurer plus précisément l'épaisseur corticale et les différences morphologiques des régions corticales et sous-corticales (Goto et al., 2022). Les analyses SBM permettent de pallier plusieurs inconvénients de la méthode basée sur le voxel, puisqu'il utilise plutôt différents points, nommés vertex, fixés sur la face interne (frontière entre la matière grise et la matière blanche) et externe (frontière pie-mérienne) du cortex, ainsi qu'aux délimitations de la surface des structures sous-corticales. À partir des vertex, ces analyses permettent d'obtenir diverses métriques en calculant, par exemple, la distance entre les deux surfaces du cortex afin de mesurer l'épaisseur corticale. Il est par ailleurs possible de comparer l'aire des surfaces et le volume cortical à chacun des vertex, ou encore de comparer la forme des structures sous-corticales ciblées. D'autre part, les analyses DBM consistent essentiellement à normaliser les images obtenues à l'IRM, afin qu'elles soient toutes conformes à une image de référence. Pour chaque voxel, on obtient ainsi un vecteur représentant la déformation nécessaire afin de faire correspondre chaque voxel à l'image de référence. On compare ensuite ces vecteurs de déformation, afin d'en apprendre davantage sur les changements macroscopiques des structures cérébrales.

1.4.1 Neuroimagerie anatomique des symptômes psychiatriques et de la somnolence dans la MP et la DCL

Dépression. Dans la MP, plusieurs études en VBM ont investigué les différences de volume de matière grise associés aux symptômes dépressifs. Les études ont montré que les symptômes dépressifs étaient associés à une diminution des volumes de matière grise dans les régions suivantes : le gyrus orbitofrontal, le gyrus cingulaire antérieur, le lobe temporal incluant l'amygdale et l'hippocampe, le noyau dorso-médian du thalamus, ainsi que le cervelet (Chagas et al., 2017; Ma et al., 2018; Thobois et al., 2017). L'atrophie de l'amygdale et de l'hippocampe représentait le résultat le plus fréquemment rapporté à travers les études sur la dépression dans la MP (Goto et al., 2018; Trnka et al., 2018). Les résultats concernant l'épaisseur corticale des patients ayant une MP et une dépression sont variables en fonction des diverses études, incluant une épaisseur corticale plus mince dans les régions fronto-temporales, le gyrus cingulaire antérieur, le précunéus et l'amygdale (Chagas et al., 2017; C. Luo et al.,

2016; Zanigni et al., 2017). De façon intéressante, les études chez les personnes âgées présentant des symptômes dépressifs rapportent des altérations morphologiques dans des régions similaires, soit au niveau du cortex fronto-temporales, de l'hippocampe, du précunéus et du cortex cingulaire (Montoya-Martinez et al., 2023). Des études récentes dans la MP semblent également en faveur de profils d'atteintes de la matière grise distinctes dans la dépression en fonction des stades de la MP, et que les symptômes dépressifs prédisent une diminution de l'épaisseur corticale dans les régions limbiques et des volumes du thalamus au fil du temps (Hanganu et al., 2017; Li et al., 2020). À notre connaissance, aucune étude n'a investigué les différences de volume de matière grise liés aux symptômes dépressifs dans la DCL.

Anxiété. Dans la MP, quatre études ont rapporté une diminution des volumes de matière grise associée à la sévérité de l'anxiété, et une étude s'est intéressée à la covariance des structures corticales et sous-corticales (Carey et al., 2020; Ma et al., 2018; Oosterwijk et al., 2018; Vriend et al., 2016; Wee et al., 2016). Vriend et collègues (2016) ont investigué les différences de volume de l'amygdale et de l'hippocampe associées à la sévérité des symptômes anxieux, mesurée à l'aide du *Beck Anxiety Inventory* (BAI), dans une large cohorte de 110 patients ayant une MP. Ils ont rapporté que l'atrophie de l'amygdale gauche était associée à un score plus élevé à la sous-échelle affective du BAI. Wee et collègues (2016) ont suivi 73 patients ayant la MP lors d'une étude longitudinale. Ils ont mesuré les volumes de matière grise et la sévérité des symptômes anxieux à deux temps de mesure, soit au début de l'étude et après 18 mois. Ils ont rapporté qu'une augmentation de l'anxiété au deuxième temps de mesure était associée à une diminution des volumes de matière grise du gyrus cingulaire antérieur et du précunéus. Une étude récente a également rapporté, à l'aide d'analyses basées sur la surface corticale et sous-corticale, que l'anxiété dans la MP était associée à des altérations anatomique de l'amygdale gauche, en plus de rapporter une diminution de l'épaisseur corticales des régions frontales, cingulaires et pariétales (Carey et al. 2020). D'autre part, Oosterwijk et collègues (2018) ont investigué la covariance structurelle à partir de l'amygdale, du noyau caudé, du putamen et du noyau accumbens afin d'identifier les réseaux de structures corrélant avec l'anxiété dans la MP. Dans cette étude, la sévérité de l'anxiété était associée à une diminution de la covariance structurelle entre le striatum gauche et droit, ainsi qu'entre le striatum gauche et les régions préfrontales (Oosterwijk et al., 2018). Par ailleurs, le cervelet semble jouer également un rôle dans les symptômes anxieux de la MP, selon une étude récente rapportant une diminution du volume de la matière grise dans des régions spécifiques du cervelet (Ma et al., 2018). Les altérations morphologiques identifiées dans la MP correspondent pour la plupart à celles

rapportées dans les troubles anxieux chez une population saine, notamment les régions fronto-temporales et le cortex cingulaire antérieur (Andreescu et al., 2017; Serra-Blasco et al., 2021). À notre connaissance, aucune étude n'a investigué les différences anatomiques au niveau de la matière grise cérébrale chez les individus avec une DCL présentant des symptômes anxieux.

SDE. Dans la MP, quatre études ont investigué les différences de volume de matière grise en lien avec la SDE (Chondrogiorgi et al., 2016; Gama et al., 2010; Gong et al., 2020; Kato et al., 2012). Une première étude réalisée auprès d'un petit échantillon de patients ayant la MP (n=16) a investigué spécifiquement le lien entre la somnolence diurne et les volumes du pont, du mésencéphale et des pédoncules du cervelet (Gama et al., 2010). Les résultats montrent que les patients ayant une MP et une SDE avaient les pédoncules du cervelet atrophiés en comparaison aux patients n'ayant pas de SDE. Une seconde étude a regardé les volumes de matière grise sur l'ensemble du cerveau de patients ayant la MP et de la SDE, en comparaison avec des patients n'ayant pas de SDE (Kato et al., 2012). Ils ont rapporté une diminution des volumes de matière grise chez les patients présentant une MP et une SDE dans de nombreuses régions, dont le lobe temporal, les structures limbiques incluant le gyrus parahippocampique, le lobe occipital et frontal, ainsi que les régions du noyau de Meynert dans le prosencéphale basal. Une troisième étude utilisant la VBM a rapporté une diminution des volumes de matière grise uniquement dans l'hippocampe et la région parahippocampique des patients ayant la MP et de la SDE (Chondrogiorgi et al., 2016). Une étude plus récente chez 252 patients avec une MP a rapporté que la SDE était associée à une morphologie distincte du striatum. Tout en conservant des volumes similaires, le striatum des patients avec une SD était hypertrophié localement comparativement aux patients sans SDE (Gong et al., 2020). Aucune étude n'a investigué les anomalies de la matière grise liées spécifiquement à la somnolence diurne excessive chez les individus ayant une DCL. La somnolence dans la DCL a été étudiée plutôt à travers les épisodes de fluctuation cognitive de ces patients. Ces fluctuations des capacités cognitives relèvent de la perturbation plus ou moins importante du niveau d'éveil et d'alerte (Matar, Shine, et al., 2020). Trois études se sont intéressées aux atrophies présentes à l'IRM en lien avec les fluctuations cognitives dans la DCL, notamment aux tâches d'attention et de vigilance (Botzung et al., 2019; Cromarty et al., 2018; Watson et al., 2017). La première étude a examiné spécifiquement la morphologie des thalamus à l'aide de la SBM auprès de 35 patients ayant une DCL et 35 sujets sains. Les auteurs ont rapporté des atrophies au niveau de la surface des thalamus dans le DCL comparativement aux sujets sains, qui corrélaient également avec les scores aux tests de vigilance (*Digit vigilance task*) (Watson et al., 2017). Une seconde étude recrutant une cohorte de 93 patients ayant une

DCL a rapporté une corrélation négative entre la performance aux tâches attentionnelles et les volumes de matière grise dans des régions sous-corticales (thalamus et noyaux gris centraux) (Botzung et al., 2019). Ces résultats n'ont pas été reproduits par d'autres auteurs qui ont employé la VBM dans un plus petit échantillon de 45 patients ayant une DCL (Cromarty et al., 2018). En résumé, la SDE dans la MP et les fluctuations du niveau de vigilance dans la DCL ont été associées à des atteintes morphologiques au niveau des thalamus et des noyaux gris centraux, ainsi que des cortex frontal, temporal et occipital. De façon intéressante, chez les personnes âgées ne présentant pas de maladie neurodégénérative, la SDE a été associée à des différences morphologiques au niveau du thalamus, de l'insula, et du cortex frontal, temporal et occipital (Åkerstedt et al., 2020; Carvalho et al., 2017; Killgore et al., 2012).

1.4.2 Neuroimagerie anatomique des symptômes psychiatriques et de la somnolence dans le TCSPi

La pathophysiologie de la dépression, de l'anxiété et de la somnolence diurne demeure encore mal comprise et peu étudiée dans le TCSPi. Seulement trois études utilisant des techniques en neuroimagerie fonctionnelle ont investigué les symptômes dépressifs dans le TCSPi (Dušek et al., 2019; Vilas et al., 2015; Wing et al., 2015). Une première étude effectuée par Wing et ses collègues (2015) a étudié la recapture de la dopamine au niveau du striatum à l'aide de la tomographie par émission monophotonique (TEMP) chez 19 patients diagnostiqués avec une dépression majeure (dont 11 patients présentaient également un TCSPi de façon comorbide) et 10 sujets sains. Ils ont trouvé que les patients ayant une dépression majeure et un TCSPi présentaient des niveaux plus bas de recapture de la dopamine au niveau du striatum, ainsi que davantage de troubles olfactifs, que les patients ayant uniquement une dépression majeure ou les sujets sains. Toutefois, cette étude n'avait pas de groupe ayant uniquement un TCSPi et donc ne pouvait conclure sur l'implication du système dopaminergique dans les symptômes dépressifs chez des patients ayant un TCSPi. Une seconde étude a recruté 74 patients ayant un TCSPi et 39 sujets sains, et a étudié les transporteurs présynaptiques de la dopamine du striatum avec TEMP (Dušek et al., 2019). Dans cette étude, aucune relation significative n'a été trouvée entre les niveaux de dopamine dans le striatum et les symptômes dépressifs ou anxieux auto-rapportés par les patients ayant un TCSPi. Par ailleurs, Vilas et al. (2015) ont employé la sonographie transcrânienne, afin d'examiner l'échogénicité des structures sous-corticales, notamment des noyaux de raphé et de la substance noire, chez les patients ayant un TCSPi et une dépression majeure. L'échogénicité reflète la plus ou moins grande capacité des tissus à rétrodiffuser les ultrasons et témoigne d'altérations des structures lorsque le signal s'éloigne de ce qui est considéré comme la norme, soit en étant réduit (hypoéchogénicité) ou amplifié (hyperéchogénicité). En ce sens, ils ont démontré que l'hypoéchogénicité au niveau des noyaux de raphé

du tronc cérébral, mais pas l'hyperéchogénicité de la substance noire, permettait de distinguer les patients ayant un TCSPi et une dépression majeure, de ceux n'ayant pas de diagnostic de dépression. En somme, ces résultats appuient la présence d'altérations des structures du noyau de raphé, une région clé du système sérotoninergique, dans la dépression chez les patients ayant un TCSPi. Les atteintes du système dopaminergique semblent également importantes chez les patients ayant un TCSPi avec dépression, mais ne sont pas spécifiques à la dépression chez les patients ayant un TCSPi.

À ce jour, aucune étude n'a investigué les altérations des structures cérébrales en neuroimagerie anatomique des symptômes psychiatriques et de la somnolence dans le TCSPi. Notre projet de recherche vise donc à mieux comprendre les différences anatomiques en neuroimagerie en lien avec la dépression, l'anxiété et la somnolence diurne dans le TCSPi. Une meilleure compréhension de la pathophysiologie de ces symptômes dans le TCSPi, un stade précoce des synucléinopathies, permettra de mieux saisir les mécanismes contribuant au développement de ces symptômes et leur progression dans la MP et la DCL. D'autre part, ce projet de recherche pourrait contribuer à la découverte de nouveaux biomarqueurs permettant le dépistage et le suivi de ces symptômes. Ces biomarqueurs seront cruciaux en vue des futurs essais cliniques des traitements de neuroprotection, présentement en développement.

CHAPITRE 2

OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE RECHERCHE

L'objectif général de cette thèse doctorale vise à mieux comprendre la pathophysiologie des symptômes psychiatriques et de la somnolence dans le TCSPi. Pour ce faire, nous avons d'abord fait une revue de la littérature des études en neuroimagerie dans le TCSPi, afin de clarifier l'état des connaissances dans ce domaine (**article 1** publié en 2019). Nous avons ensuite recruté un groupe de patients ayant un TCSPi et un groupe de sujets sains appariés pour l'âge, le sexe et l'éducation. Tous les participants ont eu un IRM dans un appareil à haut champ de 3 Tesla, et ont complété des questionnaires auto-rapportés mesurant la sévérité des symptômes dépressifs, anxieux et de somnolence diurne. L'**article 2**, publié en 2019, visait à utiliser la VBM pour identifier les différences de volume de matière grise en lien avec la sévérité des symptômes dépressifs et anxieux dans le TCSPi. Le groupe de patients ayant un TCSPi a été subdivisé en deux sous-groupes selon la présence ou l'absence de symptômes dépressifs (première comparaison) ou anxieux (deuxième comparaison) cliniquement significatifs sur les questionnaires. Des comparaisons de groupe et des régressions multiples incluant les scores totaux aux questionnaires sur la dépression et l'anxiété ont été effectuées. Dans l'**article 3**, nous nous sommes intéressés aux différences morphologiques en lien avec la sévérité de la somnolence diurne dans le TCSPi en utilisant des analyses de DBM et SBM au niveau des structures corticales et sous-corticales, et ce, auprès du même échantillon de participants (patients ayant un TCSPi et sujets sains) recrutés pour l'article 2. De façon similaire à l'article 2, nous avons effectué des comparaisons de groupe (selon la présence ou non d'une SDE) et des régressions multiples (en fonction des scores à un questionnaire de somnolence diurne).

Objectifs et hypothèses spécifiques

Article 1

Objectif :

Faire une revue systématique de la littérature concernant l'état des connaissances en neuroimagerie chez les patients ayant un TCSPi.

Article 2 (dépression et anxiété)

Objectifs :

a) Comparer les volumes de matière grise dans le cerveau en entier entre trois groupes : TCSPi avec symptômes dépressifs cliniquement significatifs, TCSPi sans symptômes dépressifs, sujets sains.

b) Identifier dans le TCSPi les liens entre les volumes de matière grise des régions cérébrales et la sévérité des symptômes dépressifs.

c) Comparer les volumes de matière grise dans le cerveau en entier entre trois groupes : TCSPi avec symptômes anxieux cliniquement significatifs, TCSPi sans symptômes anxieux, sujets sains.

d) Identifier dans le TCSPi les liens entre les volumes de matière grise des régions cérébrales et la sévérité des symptômes anxieux.

Hypothèses :

a) Il est attendu que les patients ayant un TCSPi avec symptômes dépressifs cliniquement significatifs présenteront une atrophie des régions corticales (frontal, temporal) et sous-corticales (thalamus, noyaux gris centraux, amygdale, hippocampe) comparativement aux patients ayant un TCSPi sans symptômes dépressifs et aux sujets sains.

b) La sévérité des symptômes dépressifs sera associée à une diminution du volume de la matière grise dans les mêmes régions chez les patients ayant un TCSPi.

c) Il est attendu que les patients ayant un TCSPi avec symptômes anxieux cliniquement significatifs présenteront une atrophie des régions corticales (frontal, précunéus) et sous-corticales (amygdale, hippocampe) comparativement aux patients ayant TCSPi sans symptômes anxieux et aux sujets sains.

d) La sévérité des symptômes anxieux sera associée à une diminution du volume de la matière grise dans les mêmes régions chez les patients ayant un TCSPi.

Article 3 (somnolence diurne)

Objectifs :

- a)** Comparer l'épaisseur corticale et les surfaces des structures corticales et sous-corticales dans le cerveau en entier entre trois groupes : TCSPi avec SDE, TCSPi sans SDE, sujets sains.
- b)** Identifier dans le TCSPi les liens entre les paramètres anatomiques (épaisseur corticale et surface des structures corticales et sous-corticales) des régions cérébrales et la sévérité de la somnolence diurne.

Hypothèses :

- a)** Il est attendu que les patients ayant un TCSPi avec SDE présenteront une atrophie des régions corticales (frontal, temporal, occipital) et sous-corticales (thalamus et noyaux gris centraux) comparativement aux patients ayant un TCSPi sans SDE et aux sujets sains.
- b)** La sévérité de la somnolence diurne sera associée à des différences au niveau morphologiques dans les mêmes régions chez les patients ayant un TCSPi.

CHAPITRE 3

ARTICLE 1. NEUROIMAGING OF RAPID EYE MOVEMENT SLEEP BEHAVIOUR DISORDER

Neuroimaging of Rapid eye movement sleep Behaviour Disorder

Pierre-Alexandre Bourgoïn, BSc;^{1,2} Shady Rahayel, BSc;^{1,2} Malo Gaubert, MSc;^{1,2} Dario Arnaldi, MD, PhD;³

Michele Hu, MD, PhD;⁴ Anna Heidbreder, MD;⁵ David Rémillard-Pelchat, BSc;^{1,2} Michele Terzaghi, MD⁶

and **Jean-François Gagnon**, PhD^{1,2,7*}

¹Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, QC, Canada ²Center for Advanced Research in Sleep Medicine, CIUSSS-NÎM – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, QC, Canada

³Clinical Neurology, DINOGLMI, University of Genoa, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italia

⁴Department of Neurology, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, UK

⁵Institute for Sleep Medicine and Neuromuscular Disorders, University Hospital Muenster, Muenster, Germany

⁶Sleep and Epilepsy Unit, IRCCS Mondino Foundation, Pavia, Italia

⁷Research Center, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, QC, Canada

Article publié dans International Review of Neurobiology (2019)

ABSTRACT

Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder (iRBD) is a parasomnia characterized by the loss of muscle atonia and the presence of undesirable motor manifestations during rapid eye movement sleep. Research findings have shown that iRBD is a prodromal stage of synucleinopathies such as Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. A wide array of neuroimaging techniques have improved our understanding of the prodromal stage of these diseases in patients with iRBD, and identified potential biomarkers. In this chapter, we summarize current knowledge about functional and structural central and peripheral neuroimaging in iRBD, including cross-sectional and longitudinal studies using positron emission tomography, single-photon emission computed tomography, magnetic resonance imaging, and transcranial sonography. Current neuroimaging research has revealed several brain alterations in iRBD similar to those reported in synucleinopathies, thereby improving our understanding of the pathophysiology underlying the clinical presentation and progression of their prodromal stages. Moreover, some abnormalities detected by neuroimaging show promise as potential biomarkers to predict which individuals with iRBD may be at risk of conversion and therefore candidates for inclusion in future clinical trials of neuroprotection.

1. INTRODUCTION

Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder (iRBD) is a parasomnia characterized by the loss of muscle atonia and the presence of abnormal movements during rapid eye movement sleep (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Research has demonstrated clearly that iRBD is a prodromal stage of synucleinopathies including Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. Indeed, long-term studies on large iRBD cohorts have estimated a 25–30% risk of synucleinopathy at 3 years and 81–91% at 14 years (Iranzo, Fernández-Arcos et al., 2014; Postuma et al., 2015; Schenck et al. 2013). Moreover, iRBD patients present several clinical signs of synucleinopathies such as deficits in motor, cognitive, olfaction, colour discrimination, and autonomic functions (Boeve, 2013; Högl et al., 2018). However, the time course leading to conversion of iRBD patients remains highly variable and the ability to predict whether iRBD patients will convert to PD, dementia with Lewy bodies or multiple system atrophy phenotypes is poor.

Neuroimaging techniques are a promising research avenue to identify new biomarkers that assess the risk of conversion towards synucleinopathies and clarify the clinical trajectory of iRBD patients. These objectives will be crucial in the coming years, during which we can expect the first human clinical trials for neuroprotective treatments at the earliest phase of disease. Moreover, neuroimaging allows for a better understanding of the prodromal stage of synucleinopathies, as it offers insight into in vivo functional and structural brain alterations in iRBD. This chapter aims to summarize the current state of knowledge of neuroimaging studies in iRBD.

2. MOLECULAR RADIOTRACER IMAGING

2.1 Dopaminergic imaging

Nigrostriatal dopaminergic depletion is a hallmark of synucleinopathies and is likely responsible in part for the main motor symptoms of PD. Several cross-sectional studies have investigated the striatal dopaminergic function in iRBD patients using SPECT and PET imaging (Albin et al., 2000; Arnaldi, Famà et al., 2015; Eisensehr et al., 2000, 2003; Frosini et al., 2017; Iranzo et al., 2010, 2011; Kim et al., 2010; Knudsen et al., 2018; Rupprecht et al., 2013; Stiasny-Kolster et al., 2005; Stokholm et al., 2017; Zoetmulder et al., 2016). Researchers investigated striatal postsynaptic dopamine D2-receptors using [123I]iodobenzamide (IBZM) SPECT, and found no differences between iRBD patients and healthy controls (Eisensehr et al., 2000, 2003). Others have studied striatal presynaptic dopaminergic function in iRBD with several tracers, including [11C]dihydrotetrabenazine (DTBZ), [18F]dihydroxyphenylalanine (DOPA), [18F]fluoro-L-m-tyrosine, [123I]loflupane (FP-CIT), and [123I]IPT. Studies in iRBD patients have found lower presynaptic striatal dopamine binding compared to controls but higher binding compared to PD patients using different tracers in PET and SPECT imaging (Albin et al., 2000; Arnaldi, Famà et al., 2015; Eisensehr et al., 2000; 2003; Iranzo et al., 2010, 2011; Kim et al., 2010; Knudsen et al., 2018; Stokholm et al., 2017; Zoetmulder et al., 2016). Most studies have found a more pronounced reduction in dopamine binding in the putamen than in the caudate nucleus (Albin et al., 2000; Eisensehr et al., 2000; Iranzo et al., 2010, 2011; Knudsen et al., 2018; Stokholm et al., 2017), as typically seen in PD patients (Djang et al., 2012). However, one study compared nigrostriatal deafferentation using [123I]FP-CIT SPECT in 12 individuals with iRBD and de novo, drug-naïve PD patients with (n=24) and without (n=16) RBD (Arnaldi, De Carli et al., 2015). Researchers found a more severe deafferentation in the caudate in iRBD and PD patients with RBD compared to PD patients without RBD, while the putaminal dopaminergic function progressively decreased from iRBD patients to PD patients without RBD and

finally to PD patients with RBD (see Fig.1 for an illustration). A recent meta-analysis concluded that tracer uptake in the putamen progressively decreased from controls to iRBD patients to PD patients without RBD, and to PD patients with RBD (Bauckneht et al., 2018). The same pattern was reported in the caudate but without differences between iRBD patients and PD patients without RBD (Bauckneht et al., 2018). On the other hand, a recent study found no difference in [¹²³I]FP-CIT uptake at basal ganglia level between PD patients with probable RBD and PD patients without RBD symptoms, suggesting that a floor effect may be present (Pagano et al., 2018).

Insert Fig.1 here

The percentage of iRBD patients with abnormal striatal dopamine transporter (DAT) binding varies greatly: from 12.5 to 45% in some studies (Iranzo et al., 2010, 2011; Kim et al., 2010; Knudsen et al., 2018; Rolinski et al., 2016; Rupprecht et al., 2013; Stiasny-Kolster et al., 2005), and from 59 to 100% in others (Eisensehr et al., 2000; Frosini et al., 2017; Iranzo, Santamaría et al., 2017; Stockholm et al., 2017). Interestingly, striatal dopamine depletion becomes more severe as the severity of RBD nocturnal symptoms increases (more severe in clinically manifest RBD than in subclinical RBD) and is also impaired in patients with longstanding iRBD without clear dementia and parkinsonism signs (Eisensehr et al., 2003; Iranzo, Stefani et al., 2017). Recently, researchers also used [¹¹C]PK11195 PET to measure microglial activation, a marker of neuroinflammation (Stockholm et al., 2017). They found increased microglial activation in the left substantia nigra in iRBD patients compared to controls, which supports

the hypothesis of a neuroinflammation component in the early neurodegenerative process of synucleinopathies.

Some studies have looked at the links between RBD motor signs and midbrain dopaminergic activity and found significant correlation between higher muscle activity during rapid eye movement sleep and reduction in striatal DAT binding (Eisensehr et al., 2003; Zoetmulder et al., 2016), although one study failed to identify such an association (Kim et al., 2010). Another study compared iRBD patients with and without abnormal striatal DAT binding and found higher Unified Parkinson's Disease Rating Scale (motor part) scores in patients with abnormal binding (Rupprecht et al., 2013). However, other studies were not able to replicate this finding (Bae et al., 2017; Iranzo et al., 2010, 2011). In one study using [18F]DOPA and [11C]raclopride PET in 11 patients with comorbid RBD and major depressive disorder and 10 controls, the authors found lower [18F]DOPA uptake in the putamen and caudate in patients (Wing et al., 2015). No between-group differences were found for the [11C]raclopride. In the same study, presynaptic dopamine dysfunction in the putamen was associated with severity of RBD symptoms on the questionnaire and higher muscle activity during rapid eye movement sleep.

To date, four studies have investigated presynaptic striatal dopamine binding using SPECT imaging in a longitudinal design (Iranzo et al., 2010, 2011; Iranzo, Santamaría, et al., 2017; Li, Kang et al., 2017). The first study followed 43 iRBD patients for 2.5 years. At follow-up, eight (19%) of 43 patients had developed a synucleinopathy (Iranzo et al., 2010). In these patients, [123I]FP-CIT binding was up to 33% lower at baseline in the entire striatum, 36% in the putamen, and 40% in the caudate nucleus. Six of eight patients who converted had abnormal decreased striatal [123I]FP-CIT uptake at baseline. Another study by the same research team prospectively investigated the progression of striatal dopamine depletion in 20 iRBD patients and 20 controls with serial DAT imaging over a 3-year period (Iranzo et al., 2011). They found greater striatal dopamine decline in iRBD patients in the bilateral putamen and left

caudate nucleus. At the 3-year follow-up, three patients were diagnosed with PD. These patients had the lowest [123I]FP-CIT uptake at baseline. Two recent studies confirmed these results. The first followed 87 iRBD patients for a mean of 5.7 years (Iranzo, Santamaría et al., 2017). During follow-up, 25 (29%) patients had developed a synucleinopathy. Patients with abnormal DAT-SPECT at baseline were at higher risk of synucleinopathy than patients with normal DAT-SPECT (20% vs. 6% converted at three years, 33% vs. 18% at five years). Moreover, a reduction of [123I]FP-CIT uptake at baseline in the putamen greater than 25% predicted conversion to a synucleinopathy within three years of follow-up. A similar study followed 34 iRBD patients who underwent DAT-SPECT ([99mTc]TRODAT-1) at baseline over a period of five years (Li, Kang et al., 2017). During follow-up, 18 (53%) patients had developed a synucleinopathy. Patients with decreased [99mTc]TRODAT-1 binding in the left putamen had a higher risk of developing a synucleinopathy. These findings suggest that presynaptic striatal dopamine binding in the putamen is a potential biomarker of neurodegeneration in iRBD patients. However, available data in the literature on presynaptic radionuclide neuroimaging in iRBD patients are largely heterogeneous, particularly with respect to neuroimaging methodology (Bauckneht et al. 2018). Therefore, in the future, researchers will need to engage in large, multicentric studies to harmonize acquisition and reconstruction protocols as well as semi-quantification procedures of presynaptic dopaminergic radionuclide imaging in iRBD so that these promising results can be translated into clinical practice.

2.2 Serotonergic and noradrenergic imaging

Serotonergic (raphe nuclei) and noradrenergic (locus coeruleus) systems are altered in synucleinopathies (Borghammer, 2018; Braak et al., 2003; Halliday et al., 2011; Jellinger, 2017). To date, few studies have investigated other monoaminergic neurotransmitters (serotonergic and noradrenergic) in iRBD patients (Arnaldi, Famà et al., 2015; Knudsen et al., 2018; Stokholm et al., 2018).

In one study, researchers performed [123I]FP-CIT SPECT imaging of the serotonin transporter in the brainstem and thalamus in 20 iRBD patients and 23 controls (Arnaldi, Famà et al., 2015). No between-group difference was found in ligand uptake at brainstem and thalamus level, suggesting that the serotonergic system is not impaired in iRBD patients. [123I]FP-CIT is a non-selective ligand, which mostly binds dopamine transporter at basal ganglia level and serotonin transporter at brainstem and thalamus level. Indeed, [123I]FP-CIT SPECT has been proposed as a reliable marker for the integrity of the brainstem serotonergic raphe nuclei, but only in a subgroup of PD patients (Qamhawi et al., 2015). In this study, raphe serotonin transporter availability was not associated with probable RBD in early PD. Furthermore, no difference in serotonin transporter binding at brainstem and striatal level, as evaluated by means of [11C]3-Amino-4-(2-dimethylaminomethyl-phenylsulfaryl)-benzotrile PET, was found between PD patients with probable RBD and PD patients without RBD symptoms (Kotagal et al., 2012), thus confirming that the serotonergic system is not associated with RBD.

In another study, researchers used [¹¹C]methylreboxetine (MeNER) PET imaging to assess noradrenaline nerve terminals from the locus coeruleus to the thalamus and red nucleus in 17 iRBD patients and 11 controls (Knudsen et al., 2018). They found trends towards lower [¹¹C]MeNER binding in patients in these two regions. In one recent study, researchers used [18F]DOPA and [11C]PK11195 PET imaging to investigate extrastriatal monoaminergic function and microglial activation in 21 iRBD patients and 29 controls (Stokholm et al., 2018). They found monoaminergic dysfunction in the thalamus in patients (mean reduction of 15% in [18F]DOPA Ki values), but without change in [11C]PK11195 binding in this region. The authors suggest that the thalamic monoaminergic dysfunction in iRBD patients could be related to impaired locus coeruleus or dorsal raphe projections to the thalamus.

2.3 Perfusion and metabolism imaging

In cross-sectional studies, researchers used [99mTc]ECD (ethylene cysteinyl dimer) and [123I]IMP (iodoamphetamine) SPECT imaging to investigate regional cerebral blood flow in polysomnography-confirmed iRBD patients compared to controls, and found several abnormalities (Hanyu et al., 2011; Mazza et al., 2006; Shirakawa et al., 2002; Vendette et al., 2011; 2012). One of these studies involved using [123I]IMP SPECT imaging in 20 iRBD patients and seven controls (Shirakawa et al., 2002). This technique showed reduced regional cerebral blood flow in frontal lobes (upper portion) and pons in patients. In a second study, researchers used [99mTc]ECD SPECT imaging in eight iRBD patients and nine controls (Mazza et al., 2006). They reported decreased perfusion in patients' bilateral frontal and temporo-parietal regions, and increased perfusion in the pons, bilateral putamen, and right hippocampus. The same research team confirmed these results in another sample, comprised of 20 iRBD patients and 20 controls (Vendette et al., 2011). Moreover, in patients, they found associations between reduced perfusion in the frontal and occipital regions and poorer performance on the colour discrimination test, as well as between reduced perfusion in the anterior parahippocampal gyrus and loss of olfactory discrimination. They then compared subgroups of the last mentioned sample (Vendette et al. 2011), specifically 10 iRBD patients with mild cognitive impairment, 10 iRBD patients without mild cognitive impairment, and 20 controls (Vendette et al., 2012). Among these participants, they found reduced perfusion in occipital and temporal regions, and increased perfusion in the hippocampus, putamen, and paracentral gyrus in patients with mild cognitive impairment compared to patients without mild cognitive impairment and controls. Both subgroups of patients (with and without mild cognitive impairment) had reduced perfusion in the frontal lobes and increased perfusion in the hippocampus and parahippocampal regions compared to controls. These findings suggest that the brain perfusion abnormalities in iRBD patients are more extensive in those with cognitive impairment. In another study, researchers performed [123I]IMP SPECT imaging in 24 iRBD patients and 18 controls

(Hanyu et al., 2011), and found reduced regional cerebral blood flow in the parieto-occipital lobes (bilateral precuneus), right limbic lobe (uncus), and bilateral cerebellum of patients. They found no correlation between regional cerebral blood flow changes and polysomnographic variables or RBD duration.

Researchers also performed metabolic imaging with [18F]fluorodeoxyglucose (FDG) PET in 21 iRBD patients and 21 controls (Ge et al., 2015). They found increased tracer uptake in the hippocampus and parahippocampal gyrus, cingulate, supplementary motor area, and pons, but reduced tracer uptake in the occipital cortex and lingual gyrus in patients. Chin electromyographic activity during rapid eye movement sleep correlated positively with metabolic activity in the hippocampus/parahippocampal gyrus, but negatively with activity in the posterior cingulate. RBD duration correlated positively with the metabolic activity in the anterior vermis, but negatively with activity in the medial frontal gyrus.

Other studies in PD have used spatial covariance analysis to identify abnormal metabolic brain networks that could accurately classify patients on an individual basis (Eidelberg, 2009; Ma et al., 2007; Huang et al., 2007; Tang et al., 2010). Researchers used [18F]FDG PET to identify the PD-related covariance pattern, a highly reproducible abnormal metabolic pattern in PD (Ma et al., 2007). The topographical characteristics of this pattern were found to include increased metabolic activity in the pons, cerebellum, pallido-thalamic regions, and primary motor cortex, and reductions in the lateral premotor and parietal association regions (Eidelberg, 2009; Ma et al., 2007; Huang et al., 2007; Tang et al., 2010). In one study, researchers reported elevated PD-related covariance pattern expression in two iRBD cohorts, one of 10 patients (and 10 controls) who underwent [18F]FDG PET, and one of 17 patients (and 17 controls) who underwent [99mTc]ECD SPECT (Holtbernd et al., 2014). Another research team confirmed these results and performed [18F]FDG PET in a cohort of 21 iRBD patients and 21 controls to identify an iRBD-related covariance network (Wu et al., 2014). This network was characterized by increased metabolic activity in

the pons, cerebellum, thalamus, hippocampus, medial frontal and sensorimotor areas, supramarginal, and inferior temporal gyrus, with reduced metabolic activity in the occipital and superior temporal regions. iRBD-related covariance network expression was high in early-stage PD patients with unilateral parkinsonism, but lower in more advanced PD patients (Wu et al., 2014). Another research team performed [18F]FDG PET in an independent cohort of 21 iRBD patients and 19 controls, and identified a second iRBD-related covariance network (Meles et al. 2018). This latter iRBD-related covariance network was characterized by relative increased metabolism in the brainstem, cerebellum, thalamus, hippocampus, and sensorimotor cortex, with relative decreased metabolism in the occipito-parietal, temporal, and cingulate cortex. Therefore, the two iRBD-related covariance networks showed relatively similar patterns, and both largely overlapped the PD-related covariance pattern. However, the correlation between the two iRBD-related covariance networks and the PD-related covariance pattern scores on the one hand, and the clinical features on the other, showed some discrepancies. For instance, the first iRBD-related covariance network (Wu et al. 2014) was more associated with the severity of parkinsonism, the second iRBD-related covariance network (Meles et al., 2018) rather with the level of cognitive function. These findings suggest heterogeneous clinical presentation and progression in iRBD patients, which leads to a slightly different metabolic pattern, depending on the patient's clinical characteristics.

To date, three longitudinal studies have investigated changes in perfusion and metabolism in iRBD patients (Dang-Vu et al., 2012; Holtbernd et al., 2014; Sakurai et al., 2014). The first study followed 20 iRBD patients who underwent [99mTc]ECD SPECT for a mean of three years (Dang-Vu et al., 2012). During follow-up, 10 patients had developed a synucleinopathy (PD in five, dementia with Lewy bodies in five). Researchers found increased perfusion in the hippocampus of patients who developed a synucleinopathy compared to patients who remained disease-free. In the former, hippocampal relative hyperperfusion was associated with other markers of neurodegeneration in iRBD, such as motor

symptoms and impaired colour discrimination. In a second study, the authors conducted [123I]IMP SPECT at baseline and again after a 2-year follow-up in nine iRBD patients and 18 controls (Sakurai et al., 2014). Despite a null rate of conversion at follow-up, they found decreased perfusion in the medial portions of the parieto-occipital and parieto-temporal regions. In a third study, the authors performed long-term follow-up (mean of 4.6 years) in 17 iRBD patients who underwent [99mTc]ECD SPECT (Holtbernd et al., 2014). Eight patients developed a synucleinopathy (PD in five, dementia with Lewy bodies in three). A model with age and elevated PD-related covariance pattern expression at time of imaging was a good predictor of phenoconversion in this cohort.

3. FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Resting-state functional magnetic resonance imaging dysfunction within the basal ganglia network is a feature of early PD, as distinct from other degenerative disorders, including Alzheimer's disease (Rolinski et al., 2015; Szewczyk-Krolikowski et al., 2014). In two studies, researchers performed resting-state functional magnetic resonance imaging in polysomnography-confirmed iRBD patients (Ellmore et al., 2013; Rolinski et al., 2016). In the first study, researchers compared correlations of left and right substantia nigra time series using resting-state blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging between 10 controls, 10 iRBD, and 11 PD patients (Ellmore et al., 2013). They found correlations between the left substantia nigra and left putamen, which were higher for the control group and lower for the RBD group. Correlations were lower for the PD group versus iRBD and control groups. In the second study, researchers studied 23 controls, 26 iRBD, and 48 early PD patients with resting-state functional magnetic resonance imaging; among these participants, 10 controls, eight iRBD and 10 PD patients also received [123I]ioflupane SPECT (Rolinski et al., 2016). They isolated resting-state networks from task-free functional magnetic resonance imaging data using independent component analysis, and

showed widespread aberrant connectivity with the basal ganglia in iRBD patients before the onset of motor disease, which mirrors findings in the PD group. A perturbed basal ganglia connectivity network differentiated both iRBD and PD patients from controls with high sensitivity (96%) and specificity (74%-78 %) and with an area under the curve of 0.92 and 0.90, respectively. The level of dopaminergic striatal loss in iRBD patients was intermediate between that in PD patients and controls.

4. STRUCTURAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING

4.1 Grey matter

Researchers have used different techniques to measure grey matter alterations in iRBD patients, including voxel-based morphometry, surface-based cortical thickness, subcortical volumetric, and vertex-based shape analysis.

In several studies, researchers have investigated grey matter volume using voxel-based morphometry in iRBD patients compared to controls, with inconsistent results. Some of these studies reported reduced grey matter volume in patients' frontal lobes, anterior cingulate gyri, cerebellum, pontine tegmentum, parahippocampal gyrus, and caudate nucleus (Hanyu et al., 2012; Rahayel et al., 2015; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Bedetti et al., 2018). In two others, researchers found no differences (Lee et al., 2014; Rolinski et al., 2016), whereas another research team reported increased grey matter density in the bilateral hippocampus in patients (Scherfler et al., 2011). In another study, researchers found that lower grey matter volume in the frontal lobes was associated with longer RBD duration and lower age of RBD symptoms onset (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Bedetti et al., 2018). Recently, researchers assessed cortical volume using a surface-based approach, which revealed cortical volume reductions in the left precentral and postcentral cortex only in iRBD patients with mild cognitive impairment (Rahayel,

Postuma, Montplaisir, Génier Marchand et al., 2018). In iRBD patients, lower performance in visuospatial abilities was associated with reduced cortical volume in the right lateral occipital cortex.

To date, three studies conducted by the same research team have investigated cortical thickness in iRBD patients compared to controls (Rahayel et al., 2015; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Bedetti et al., 2018; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand et al., 2018). In the first study, performed on 24 patients and 42 controls, these researchers found decreased cortical thickness in the frontal cortex, lingual gyrus, and fusiform gyrus (Rahayel et al., 2015). In a second study, performed in a larger sample of iRBD patients that included those studied previously (41 patients and 41 controls), they found thinning in the bilateral medial superior frontal, orbitofrontal and anterior cingulate cortices, and in the right dorsolateral primary motor cortex in patients (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Bedetti et al., 2018). In this study, they also found that reduced motor speed (finger tapping task) was associated with cortical thinning in the paracentral, postcentral, and superior parietal lobule cortices. In the third study, researchers divided patients into three groups according to their clinical status: iRBD patients with mild cognitive impairment, iRBD patients without mild cognitive impairment, and controls (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand et al., 2018). Results revealed that patients with mild cognitive impairment had cortical thinning in the frontal, cingulate, temporal, and occipital cortices compared to the two other groups. Patients without mild cognitive impairment had cortical thinning restricted to the frontal cortex. Thinning in the left anterior temporal cortex (optimal cutoff of 2.66 mm) best discriminated between patients with mild cognitive impairment and controls, with 76.5% sensitivity and 95.1% specificity (area under the curve of 0.91). In patients, lower performance in cognitive domains (i.e., attention and executive functions, learning and memory, and visuospatial abilities) was associated with cortical thinning in regions underlying these cognitive functions.

Four studies have investigated subcortical grey matter alterations more specifically (Ellmore et al., 2010; Lee et al., 2014; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Bedetti et al., 2018; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand et al., 2018). Using structure-based volumetric analysis of the striatum, researchers in one study found a lower volume of the bilateral putamen in 5 iRBD patients compared to 7 controls (Ellmore et al., 2010). Another research team also performed volumetric analysis of several subcortical structures, in 15 iRBD patients and 20 controls, and found no difference (Lee et al., 2014). More recently, researchers performed vertex-based shape and structure-based volumetric analysis in a larger group of 41 iRBD patients and 41 controls (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Bedetti et al., 2018). In patients, they found extensive surface contraction in the external and internal segments of the left pallidum (with trends for surface contraction in both putamina) and a lower global volume in the right putamen. Shape contraction in the bilateral pallidum and right putamen was associated with reduced motor speed (finger tapping task). The last study examined shape abnormalities related to the presence of mild cognitive impairment in iRBD patients (Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand et al., 2018). Researchers found contraction in patients with mild cognitive impairment, compared to patients without mild cognitive impairment (left putamen and thalamus) and controls (bilateral putamen and thalamus and left pallidum). Patients without mild cognitive impairment were similar to controls on subcortical shape measures. Lower performance in visuospatial abilities and verbal learning and memory in patients were associated with abnormal surface expansion in the right hippocampus.

Taken together, these results highlight the presence of cortical and subcortical grey matter abnormalities in iRBD patients, particularly in patients with cognitive impairment.

4.2 White matter

To date, five studies have investigated white matter alterations with diffusion tensor imaging in iRBD patients compared to controls and reached inconsistent results (Mangia et al., 2017; Pyatigorskaya et al., 2017; Rahayel et al., 2015; Scherfler et al., 2011; Unger et al., 2010). In the first study, researchers looked at fractional anisotropy, axial diffusivity, and radial diffusivity using tract-based spatial statistics in 12 iRBD patients and 10 controls (Unger et al., 2010). They found several alterations in iRBD patients in the brainstem, right substantia nigra, left temporal lobe, fornix, olfactory region, internal capsule, corona radiata, and right visual stream in patients. A second study looked at fractional anisotropy and mean diffusivity in 26 iRBD patients and 14 controls (Scherfler et al., 2011). Researchers reported between-group differences restricted to the brainstem: increased mean diffusivity and reduced fractional anisotropy in the pontine tegmentum and midbrain in patients. In another study, researchers used tract-based spatial statistics in 24 iRBD patients and 41 controls (Rahayel et al., 2015). They found no significant differences in any diffusion tensor imaging metrics between patients and controls. Other researchers performed diffusion tensor imaging (fractional anisotropy and mean diffusivity) in subcortical regions in eight iRBD patients and 10 controls and found no between-group differences after adjustment for age (Mangia et al., 2017). In the last study that investigated the substantia nigra in 19 iRBD patients and 18 controls, the authors found decreased fractional anisotropy in patients (Pyatigorskaya et al., 2017).

4.3 Other techniques

Other studies have used neuromelanin-sensitive, transverse relaxation rate ($R2^*$), rotating frame relaxation methods, proton magnetic resonance spectroscopy, and susceptibility-weighted imaging to detect brain alterations in iRBD patients.

To date, three studies have been conducted using neuromelanin-sensitive imaging in iRBD patients (Ehrminger et al., 2016; Knudsen et al., 2018; Pyatigorskaya et al., 2017). In one study, researchers investigated neuromelanin signal intensity in the locus coeruleus/subcoeruleus area in 21 iRBD patients and 21 controls (Ehrminger et al., 2016). Quantitative analysis showed reduced signal intensities in patients in the left and right coeruleus/subcoeruleus complexes. In the entire group of subjects (controls and patients), signal intensity was correlated with both percentage of rapid eye movement sleep without atonia and severity of RBD symptoms. Visual analyses of the signal classified patients with 82.5% sensitivity and 81% specificity. The same research team performed neuromelanin-sensitive imaging in the substantia nigra and found reduced volume and signal intensity in patients (Pyatigorskaya et al., 2017). The combination of both measures (neuromelanin volume and signal) correctly classified patients with 84% sensitivity and 89% specificity (area under the curve of 0.88). In another study, researchers confirmed the reduction in signal intensity previously reported in the locus coeruleus (locus coeruleus:pons ratios) in iRBD patients (Knudsen et al., 2018). Moreover, the reduction was similar to that found in PD patients.

In one study, researchers used transverse relaxation rate ($R2^*$) to evaluate iron concentration in subcortical structures, namely the putamen, pallidum, caudate, thalamus, hippocampus, amygdala, brainstem, and substantia nigra (Lee et al., 2014). They found no significant differences between patients and controls (Lee et al., 2014). Similar results were obtained in the substantia nigra by Pyatigorskaya et al. (2017).

In a study described above, the authors also used rotating frame relaxation mapping methods, namely adiabatic T1 ρ and T2 ρ and Relaxation Along a Fictitious Field in the rotating frame of rank 4, to investigate subcortical regions (Mangia et al., 2017). After adjusting for age, they identified trends towards increased T1 ρ length in the amygdala and towards increased T2 ρ and Relaxation Along a

Fictitious Field in the rotating frame of rank 4 lengths in the midbrain in patients, as compared to controls, suggesting neuronal loss in these regions.

In two studies, researchers performed proton magnetic resonance spectroscopy to measure the concentration of metabolites, namely N-acetylaspartate, creatine, choline-containing compound, and myoinositol, in localized brain areas, and obtained conflicting results (Iranzo et al., 2002; Zhang et al., 2016). In the first study, the authors found no significant differences in metabolic peaks and ratios in the pontine tegmentum and midbrain in 15 patients compared to 15 controls (Iranzo et al., 2002). In the second study, involving 18 iRBD patients and 29 controls, researchers investigated metabolite ratios in the pontine tegmentum (Zhang et al., 2016) and reported a reduction of Cho/Cr and NAA/Cho ratios in patients compared to controls.

To date, three research teams have reported on their studies using susceptibility-weighted imaging of the midbrain to visualize substantia nigra hyperintensity in controls, iRBD, and PD patients (Bae et al., 2017; De Marzi et al., 2016; Frosini et al., 2017). All found a loss of dorsolateral nigral hyperintensity in a significant proportion of patients (60 to 80% in iRBD patients; 79 to 100% in PD patients) compared to controls (0-19%). Moreover, dorsolateral nigral hyperintensity loss was associated with hyposmia (Marzi et al., 2016) and reduced dopamine reuptake in the striatum (Bae et al. 2017; Frosini et al. (2017).

5. TRANSCRANIAL SONOGRAPHY

Researchers have conducted cross-sectional studies using transcranial sonography to estimate echogenicity of the substantia nigra in iRBD patients compared to controls (Iwanami et al., 2010; Iranzo et al., 2010; Stockner et al., 2009; Shin et al., 2013; Vilas et al., 2015; Li, Xue et al., 2017). Several authors reported substantia nigra hyperechogenicity in patients compared to controls (Iwanami et al., 2010; Iranzo et al., 2010; Stockner et al., 2009; Shin et al., 2013; Vilas et al., 2015), which was lower or of similar amplitude than in PD patients (Iwanami et al., 2010; Shin et al., 2012). The proportion of patients with pathological substantia nigra hyperechogenicity was higher in iRBD patients (32 to 63%) than in controls (5 to 29%) (Iwanami et al., 2010; Iranzo et al., 2010; Shin et al., 2013; Stockner et al., 2009; Vilas et al., 2015; Li, Xue et al., 2017; Rupprecht et al., 2013).

One study assessed presynaptic dopaminergic function with 6-[18F] fluoro-meta-tyrosine PET in 19 iRBD patients, including nine patients with abnormal substantia nigra hyperechogenicity (Miyamoto et al., 2012). These researchers found lower fluoro-meta-tyrosine uptake in the caudate and putamen in patients with abnormal substantia nigra hyperechogenicity compared to patients with normal values. However, in another study researchers reported no difference in [123I]FP-CIT SPECT uptake in striatal regions between patients with increased (n = 14) and normal (n = 25) substantia nigra echogenicity (Iranzo et al., 2010). Moreover, another study reported higher prevalence of motor impairment in iRBD patients with substantia nigra hyperechogenicity (Rupprecht et al., 2013), but most studies have failed to find associations between substantia nigra hyperechogenicity and other clinical symptoms.

Researchers also found hyperechogenicity in the basal ganglia in 50% (11 out of 22) of iRBD patients compared to 10% (2 out of 21) of controls (Li, Xue et al., 2017). In another study, researchers reported on their investigation of echogenicity in the brainstem raphe nuclei in relation with depression in 72 iRBD

patients (Vilas et al., 2015). Thirty-two patients (44%) were diagnosed with depression. Brainstem raphe hypoechogenicity was more frequent in patients with depression than those without (32% versus 11%).

One research team conducted two longitudinal studies to examine the predictive value of abnormal substantia nigra hyperechogenicity for synucleinopathy in iRBD patients (Iranzo et al., 2010; Iranzo et al., 2014). In the first study, 43 patients and 18 controls were followed for 2.5 years (Iranzo et al., 2010). At follow-up, eight patients had developed a synucleinopathy (PD in five, dementia with Lewy bodies in two, and multiple system atrophy in one) and five had substantia nigra hyperechogenicity at baseline. In a subsequent study, they followed 55 iRBD for five years (Iranzo et al., 2014). At follow-up, 21 patients had developed a neurodegenerative disease (PD in 11, dementia with Lewy bodies in nine, and multiple system atrophy in one). No differences in measures of substantia nigra echogenicity were reported between the baseline and follow-up examination, nor between patients who converted compared to those who remained disease-free, suggesting that substantia nigra echogenicity is not a sensitive progression biomarker in iRBD.

6. CARDIAC ¹²³I-METAIODOBENZYLGUANIDINE SCINTIGRAPHY

Four cross-sectional studies have been conducted to investigate cardiac [¹²³I]metaiodobenzylguanidine (123I-MIBG) scintigraphy in iRBD patients compared to controls to assess cardiac sympathetic nerve endings (Kashihara et al., 2010; Knudsen et al., 2018; Miyamoto et al., 2006; Miyamoto et al., 2008). These studies consistently revealed a reduced heart/mediastinum (H/M) ratio or [¹²³I]metaiodobenzylguanidine washout rate in patients compared to controls. The proportion of patients with abnormal values varied from 82 to 100% (Knudsen et al., 2018; Miyamoto et al., 2006; Miyamoto et al., 2008). Moreover, the results were similar to those of PD and dementia with Lewy bodies patients (Kashihara et al., 2010; Knudsen et al., 2018; Miyamoto et al., 2006; Miyamoto et al., 2008). A single longitudinal study has been conducted using [¹²³I]metaiodobenzylguanidine scintigraphy in iRBD patients. In another study, researchers followed 15 iRBD patients for a mean of 2.5 years, and found no significant differences between [¹²³I]metaiodobenzylguanidine scintigraphy measures at baseline and follow-up (Miyamoto et al., 2011). Taken together, these results suggest that cardiac sympathetic denervation is abnormal early in the course of the disease, but is likely not a sensitive progression biomarker in iRBD.

7. GUT IMAGING

Researchers hypothesize that alpha-synuclein aggregates form in nerve terminals of the gastrointestinal lining many years before the apparition of PD motor symptoms (Borghammer, 2018; Braak et al., 2003; Stokholm et al., 2016). In one study, researchers used [11C]donepezil PET and computed tomography to assess cholinergic parasympathetic innervation of the gut in 20 iRBD patients and 16 controls (Knudsen et al., 2018). They reported decreased [11C]donepezil uptake in the small intestine and colon in patients compared to controls. They observed a similar reduction in 18 PD patients. Interestingly, as mentioned previously in this chapter, these researchers also performed multimodal imaging of the cardiac sympathetic innervation, locus coeruleus (pigmented neurons and thalamic noradrenergic nerve terminals), and nigrostriatal (dopamine storage capacity) functions. They calculated pathology indices across the five imaging modalities according to controls (set at 0) and PD (set at 100%) average values. Globally, among iRBD patients, they found severe neural alterations (between 100 and 150%) in the peripheral autonomic system (gut and cardiac innervation) and locus coeruleus (neuromelanin-sensitive), followed by noradrenergic thalamic denervation (73%), and putaminal dopaminergic storage capacity (21%). Their findings support the caudorostral staging system of neuropathology in PD and dementia with Lewy bodies (Adler et al., 2016; Braak et al., 2003).

8. SLEEP IMAGING

The polysomnographic characteristics of RBD are the loss of normal rapid eye movement sleep muscle atonia and the presence of abnormal and undesirable motor activity during this sleep stage. In two studies, researchers performed ictal [^{99m}Tc]ECD SPECT during episodes of RBD in a total of five RBD cases (iRBD in one, PD associated with RBD in one, narcolepsy associated with RBD in two, and multiple system atrophy associated with RBD in one) (Dauvilliers et al., 2011; Mayer et al., 2015). A common finding showed activation of the cortical premotor supplementary area during dream-enactment episodes compared to wakefulness. Interestingly, structures in the basal ganglia were not activated during RBD episodes in either study. This result confirms the hypothesis that movements during RBD episodes are generated by the motor cortex and follow the pyramidal tract, bypassing the extrapyramidal system (De Cock et al. 2007). Indeed, in PD patients, researchers have observed that RBD episodes during rapid eye movement sleep are characterized by jerky but fast and coordinated movements, which contrasts with the bradykinesia due to parkinsonism typically observed during the waking state.

9. METHODOLOGICAL CONSIDERATIONS

It is important to highlight several methodological concerns regarding the studies described above. First, most were performed on relatively small cohorts of iRBD patients, which may limit the statistical power to detect alterations or relationships with other markers of neurodegeneration in this population. Future studies should therefore consider a multicentric approach to generate larger samples (Bauckneht et al., 2018). However, such studies present technical challenges, due to differences in neuroimaging modality acquisition and clinical assessment of patients. Discrepancies between neuroimaging studies also stem from both statistical and methodological considerations. Indeed, the parameters used during neuroimaging processing are highly inconsistent between studies, which may limit reproducibility of results. Second, RBD has a heterogeneous clinical presentation and progression, which could also account for some of the discrepancies reported in the literature. This clinical heterogeneity is also evident in most of the studies described above that use PD as a comparison group. Indeed, these studies compared iRBD patients to PD patients as a whole group (for example, without separating PD patients on the basis of the presence or absence of mild cognitive impairment or RBD). Yet, researchers have now documented that PD patients with RBD have a more severe clinical presentation and progression (including cognitive decline, autonomic dysfunction, motor symptoms, and extensive brain alterations) (Fereshtehnejad et al., 2017; Jozwiak et al., 2017; Pagano et al., 2018; Zhu et al., 2017). The lack of comparison to this particular subtype of PD is important, as PD patients with concomitant RBD will be the clinical phenotype exhibited by RBD patients converting to PD. Third, in several of the studies, researchers used a single neuroimaging technique to investigate peripheral and central brain alterations in iRBD patients; future multimodal approaches, combining several techniques in a single study, may reveal how structural and functional abnormalities associate with each other. In addition, several of the studies discussed above were designed as cross-sectional; despite being of interest for understanding the neuropathological mechanisms of iRBD and identifying potential biomarkers, the intrinsic nature of

RBD, as a neurodegenerative disease, demands that researchers follow patients longitudinally in order to better assess the predictive value of the different neuroimaging modalities (Heller et al., 2016). However, we recognize the importance of cross-sectional findings, especially in future meta-analyses. With this in mind, it is also important to recall that several of the neuroimaging studies published to date were conducted on the same iRBD cohorts; consequently, replication in independent cohorts is crucial to ensure that abnormal findings can indeed be attributed to RBD pathology rather than to peculiarities of the samples.

10. CONCLUSION

Neuroimaging modalities reveal numerous structural and functional brain alterations in iRBD patients that mirror and precede those found in synucleinopathies (Table 1). These findings confirm iRBD as a prodromal stage and the presence of ongoing peripheral and central neuronal dysfunction in these patients. Moreover, iRBD patients who present cognitive impairment appear to be at a more advanced stage of neurodegeneration, as revealed by reports of more extensive cortical and subcortical neuroimaging alterations in these patients. To date, dopaminergic function in the striatum as measured using SPECT seems to be the most promising biomarker for predicting the development of PD in iRBD. However, future studies will have to determine whether this modality allows us to predict which synucleinopathy an iRBD subject is most likely to develop (i.e., PD versus dementia with Lewy bodies versus multiple system atrophy). Further neuroimaging studies are therefore needed so that researchers can develop and validate biomarkers that would facilitate more accurate identification of the phenotypic entities that iRBD subjects are likely to develop. Several neuroimaging modalities (perfusion imaging, metabolic imaging, functional and structural magnetic resonance imaging) have biomarker potential but still need validation from prospective and longitudinal studies. In the future, combining complementary imaging approaches with clinical measures in a multimodal approach would be an interesting avenue of research to identify patients at high risk of synucleinopathy.

Insert Table 1 here

Tableau 3.1 Main finding for each neuroimaging technique

Technique	Main finding
Molecular radiotracer imaging	
<i>Dopaminergic</i>	Presynaptic striatal dopamine binding in the putamen is a potential biomarker of neurodegeneration
<i>Serotonergic and noradrenergic</i>	Inconsistent results depending on the radiotracers used
<i>Perfusion and metabolism</i>	Pattern of cortical and subcortical increased and decreased perfusion/metabolism similar to that reported in Parkinson's disease
Functional magnetic resonance imaging	Perturbed basal ganglia connectivity network
Structural magnetic resonance imaging	
<i>Grey matter</i>	Reduced thinning, volume, and shape in cortical and subcortical regions related to motor and cognitive functions
<i>White matter</i>	Inconsistent results
<i>Other techniques (neuromelanin)</i>	Reduced signal in the substantia nigra and locus coeruleus
Transcranial sonography	Hyperechogenicity in the substantia nigra
Cardiac [¹²³ I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy	Cardiac sympathetic denervation early in the course of the disease
Gut imaging	Severe decreased [¹¹ C]-donepezil uptake in the small intestine and colon
Sleep imaging	Activation of the premotor supplementary area during dream-enactment episodes

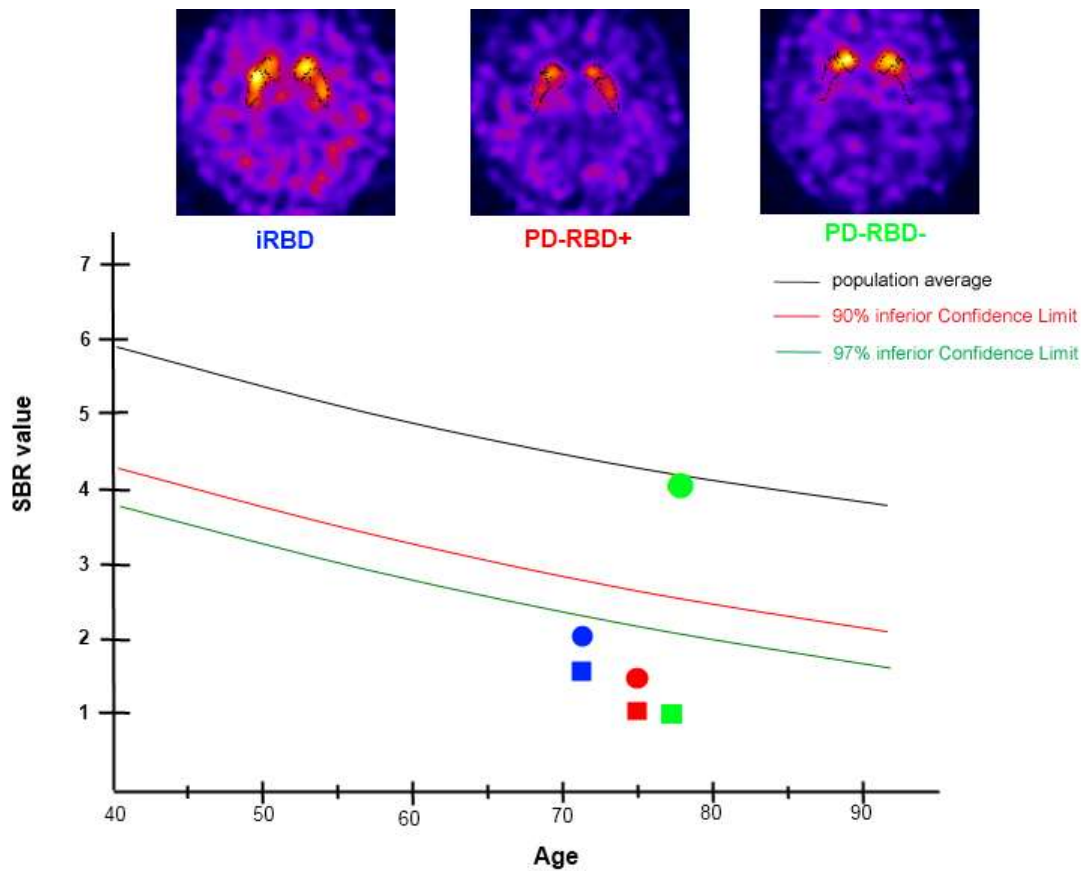


Figure 3.1 Progressive dopaminergic basal ganglia depletion as measured with [¹²³I]FP-CIT-SPECT scans in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder, Parkinson's disease with RBD and without RBD.

Examples of [¹²³I]FP-CIT-SPECT scans in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder (iRBD; blue), Parkinson's disease (PD) with RBD (PD-RBD+; red) and PD without RBD (PD-RBD-; green). Comparison of specific to non-displaceable binding ratios (SBR) at putamen (square) and caudate (circle) levels with a dataset of normal subjects from the ENC-DAT database, analyzed with the Basal ganglia matching tool (Nobili et al., 2013).

REFERENCES

- Adler, C. H., & Beach, T. G. (2016). Neuropathological basis of nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 31, 1114–1119.
- Albin, R. L., Koeppe, R. A., Chervin, R. D., Consens, F. B., Wernette, K., Frey, K. A., et al. (2000). Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 55, 1410–1412.
- American Academy of Sleep Medicine. (2014). International classification of sleep disorders—third edition (ICSD-3). AASM Resource Library.
- Arnaldi, D., De Carli, F., Picco, A., Ferrara, M., Accardo, J., Bossert, I., et al. (2015). Nigro-caudate dopaminergic deafferentation: a marker of REM sleep behavior disorder? *Neurobiology of Aging*, 36, 3300–3305.
- Arnaldi, D., Famà, F., De Carli, F., Morbelli, S., Ferrara, M., Picco, A., et al. (2015). The Role of the Serotonergic System in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, 38, 1505–1509.
- Bae, Y. J., Kim, J.-M., Kim, K. J., Kim, E., Park, H. S., Kang, S. Y., et al. (2017). Loss of Substantia Nigra Hyperintensity at 3.0-T MR Imaging in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: Comparison with 123I-FP-CIT SPECT. *Radiology*, 287, 285–293.
- Bauckneht, M., Chincarini, A., De Carli, F., Terzaghi, M., Morbelli, S., Nobili, F., et al. (2018). Presynaptic dopaminergic neuroimaging in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, Apr 22, pii: S1087-0792(18)30003-0.
- Boeve, B. F. (2013). Idiopathic REM sleep behaviour disorder in the development of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 12, 469–82.
- Borghammer, P. (2018). How does parkinson's disease begin? Perspectives on neuroanatomical pathways, prions, and histology. *Movement Disorders*, 33, 48–57.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24, 197–211.
- Dang-Vu, T. T., Gagnon, J. F., Vendette, M., Soucy, J. P., Postuma, R. B., & Montplaisir, J. (2012). Hippocampal perfusion predicts impending neurodegeneration in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 79, 2302–2306.
- Dauvilliers, Y., Boudousq, V., Lopez, R., Gabelle, A., Cochen De Cock, V., Bayard, S., et al. (2011). Increased perfusion in supplementary motor area during a REM sleep behaviour episode. *Sleep Medicine*, 12, 531–532.
- De Cock, V. C., Vidailhet, M., Leu, S., Texeira, A., Apartis, E., Elbaz, A., et al. (2007). Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain*, 130, 450–456.

- De Marzi, R., Seppi, K., Högl, B., Müller, C., Scherfler, C., Stefani, A., et al. (2016). Loss of dorsolateral nigral hyperintensity on 3.0 tesla susceptibility-weighted imaging in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Annals of Neurology*, 79, 1026–1030.
- Djang, D. S., Janssen, M. J., Bohnen, N., Booij, J., Henderson, T. A., Herholz, K., et al. (2012). SNM practice guideline for dopamine transporter imaging with 123I-ioflupane SPECT 1.0. *Journal of Nuclear Medicine*, 53, 154–163.
- Ehrminger, M., Latimier, A., Pyatigorskaya, N., Garcia-Lorenzo, D., Leu-Semenescu, S., Vidailhet, M., et al. (2016). The coeruleus/subcoeruleus complex in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain*, 139, 1180–1188.
- Eidelberg, D. (2009). Metabolic brain networks in neurodegenerative disorders: a functional imaging approach. *Trends in Neurosciences*, 32, 548–557.
- Eisensehr, I., Linke, R., Noachtar, S., Schwarz, J., Gildehaus, F. J., & Tatsch, K. (2000). Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder - Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain*, 123, 1155–1160.
- Eisensehr, I., Linke, R., Tatsch, K., Kharraz, B., Gildehaus, J. F., Wetter, C. T., et al. (2003). Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease. *Sleep*, 26, 507–512.
- Ellmore, T. M., Castriotta, R. J., Hendley, K. L., Aalbers, B. M., Furr-Stimming, E., Hood, A. J., et al. (2013). Altered nigrostriatal and nigrocortical functional connectivity in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep*, 36, 1885–1892.
- Ellmore, T. M., Hood, A. J., Castriotta, R. J., Stimming, E. F., Bick, R. J., & Schiess, M. C. (2010). Reduced volume of the putamen in REM sleep behavior disorder patients. *Parkinsonism and Related Disorders*, 16, 645–649.
- Fereshtehnejad, S. M., & Postuma, R. B. (2017). Subtypes of Parkinson's Disease: What Do They Tell Us About Disease Progression? *Current Neurology Neuroscience Reports*, 17, 34. <http://doi:10.1007/s11910-017-0738-x>.
- Frosini, D., Cosottini, M., Donatelli, G., Costagli, M., Biagi, L., Pacchetti, C., et al. (2017). Seven tesla MRI of the substantia nigra in patients with rapid eye movement sleep behavior disorder. *Parkinsonism and Related Disorders*, 43, 105–109.
- Ge, J., Wu, P., Peng, S., Yu, H., Zhang, H., Guan, Y., et al. (2015). Assessing cerebral glucose metabolism in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 35, 2062–2069.
- Halliday, G. M., Holton, J. L., Revesz, T., & Dickson, DW. (2011). Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathologica*, 122, 187–204.

- Hanyu, H., Inoue, Y., Sakurai, H., Kanetaka, H., Nakamura, M., Miyamoto, T., et al. (2011). Regional cerebral blood flow changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *European Journal of Neurology*, 18, 784–788.
- Hanyu, H., Inoue, Y., Sakurai, H., Kanetaka, H., Nakamura, M., Miyamoto, T., et al. (2012). Voxel-based magnetic resonance imaging study of structural brain changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18, 136–139.
- Heller, J., Brcina, N., Dogan, I., Holtbernd, F., Romanzetti, S., Schulz, J. B., et al. (2017). Brain imaging findings in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD) - A systematic review on potential biomarkers for neurodegeneration. *Sleep Medicine Reviews*, 34, 23–33.
- Högl, B., Stefani, A., & Videnovic, A. (2018). Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration - an update. *Nature Reviews Neurology*, 14, 40–55.
- Holtbernd, F., Gagnon, J.-F., Postuma, R. B., Ma, Y., Tang, C. C., Feigin, A., et al. (2014). Abnormal metabolic network activity in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 82, 620–627.
- Huang, C., Tang, C., Feigin, A., Lesser, M., Ma, Y., Pourfar, M., et al. (2007). Changes in network activity with the progression of Parkinson's disease. *Brain*, 130, 1834–1846.
- Iranzo, A., Fernández-Arcos, A., Tolosa, E., Serradell, M., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., et al. (2014). Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: Study in 174 patients. *PLoS ONE*, 9, e89741.
- Iranzo, A., Lomeña, F., Stockner, H., Valldeoriola, F., Vilaseca, I., Salamero, M., et al. (2010). Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: A prospective study. *The Lancet Neurology*, 9, 1070–1077.
- Iranzo, A., Santamaría, J., Pujol, J., Moreno, A., Deus, J., & Tolosa, E. (2002). Brainstem proton magnetic resonance spectroscopy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 25, 867–70.
- Iranzo, A., Santamaría, J., Valldeoriola, F., Serradell, M., Salamero, M., Gaig, C., et al. (2017). Dopamine transporter imaging deficit predicts early transition to synucleinopathy in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Annals of Neurology*, 82, 419–428.
- Iranzo, A., Stefani, A., Serradell, M., Marti, M. J., Lomena, F., Mahlknecht, P., et al. (2017). Characterization of patients with longstanding idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 89, 242–248.
- Iranzo, A., Stockner, H., Serradell, M., Seppi, K., Valldeoriola, F., Frauscher, B., et al. (2014). Five-year follow-up of substantia nigra echogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Movement Disorders*, 29, 1774–1780.
- Iranzo, A., Valldeoriola, F., Lomeña, F., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Salamero, M., et al. (2011). Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: A prospective study. *The Lancet Neurology*, 10, 797–805.

- Iwanami, M., Miyamoto, T., Miyamoto, M., Hirata, K., & Takada, E. (2010). Relevance of substantia nigra hyperechogenicity and reduced odor identification in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*, 11, 361–365.
- Jellinger, K. A. (2017). Neuropathology of Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. *International Review of Neurobiology*, 133, 13–62.
- Jozwiak, N., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Latreille, V., Panisset, M., Chouinard, S., et al. (2017). REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Sleep*, 40(8), zsx101. <http://doi:10.1093/sleep/zsx101>.
- Kashihara, K., Imamura, T., & Shinya, T. (2010). Cardiac 123I-MIBG uptake is reduced more markedly in patients with REM sleep behavior disorder than in those with early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 16, 252–255.
- Kim, Y. K., Yoon, I. Y., Kim, J. M., Jeong, S. H., Kim, K. W., Shin, Y. K., et al. (2010). The implication of nigrostriatal dopaminergic degeneration in the pathogenesis of REM sleep behavior disorder. *European Journal of Neurology*, 17, 487–492.
- Kotagal, V., Albin, R. L., Müller, M. L., Koeppe, R. A., Chervin, R. D., Frey, K. A., et al. (2012). Symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder are associated with cholinergic denervation in Parkinson disease. *Annals of Neurology*, 71, 560–568.
- Knudsen, K., Fedorova, T. D., Hansen, A. K., Sommerauer, M., Otto, M., Svendsen, K. B., et al. (2018). In-vivo staging of pathology in REM sleep behaviour disorder : a multimodality imaging case-control study. *The Lancet Neurology*, 17, 618–628.
- Lee, J. H., Han, Y. H., Cho, J. W., Lee, J. S., Lee, S. J., Kim, D. J., et al. (2014). Evaluation of brain iron content in idiopathic REM sleep behavior disorder using quantitative magnetic resonance imaging. *Parkinsonism and Related Disorders*, 20, 776–778.
- Li, X., Xue, S., Jia, S., Zhou, Z., Qiao, Y., Hou, C., et al. (2017). Transcranial sonography in idiopathic REM sleep behavior disorder and multiple system atrophy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71, 238–246.
- Li, Y., Kang, W., Yang, Q., Zhang, L., Zhang, L., Dong, F., et al. (2017). Predictive markers for early conversion of iRBD to neurodegenerative synucleinopathy diseases. *Neurology*, 88, 1493–1500.
- Ma, Y., Tang, C., Spetsieris, P. G., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2007). Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: Test-retest reproducibility. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 27, 597–605.
- Mangia, S., Svatkova, A., Mascali, D., Nissi, M. J., Burton, P. C., Bednarik, P., et al. (2017). Multi-modal brain MRI in subjects with PD and iRBD. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 709. <http://doi:10.3389/fnins.2017.00709.eCollection 2017>.
- Mayer, G., Bitterlich, M., Kuwert, T., Ritt, P., & Stefan, H. (2015). Ictal SPECT in patients with rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain*, 38, 1263–1270.

- Mazza, S., Soucy, J. P., Gravel, P., Michaud, M., Postuma, R., Massicotte-Marquez, J., et al. (2006). Assessing whole brain perfusion changes in patients with REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 67, 1618–1622.
- Meles, S. K., Renken, R. J., Janzen, A. H. O., Vadasz, D., Pagani, M., Arnaldi, D., et al. (2018). The metabolic pattern of idiopathic REM sleep behavior disorder reflects early-stage Parkinson Disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 59, 1437–1444.
- Miyamoto, M., Miyamoto, T., Iwanami, M., Muramatsu, S., Asari, S., Nakano, I., et al. (2012). Preclinical substantia nigra dysfunction in rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Sleep Medicine*, 13, 102–106.
- Miyamoto, T., Miyamoto, M., Inoue, Y., Usui, Y., Suzuki, K., & Hirata, K. (2006). Reduced cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 67, 2236–2238.
- Miyamoto, T., Miyamoto, M., Iwanami, M., & Hirata, K. (2011). Follow-up study of cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *European Journal of Neurology*, 18, 1275–1278.
- Miyamoto, T., Miyamoto, M., Suzuki, K., Nishibayashi, M., Iwanami, M., & Hirata, K. (2008). ¹²³I-MIBG cardiac scintigraphy provides clues to the underlying neurodegenerative disorder in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 31, 717–723.
- Nobili, F., Naseri, M., De Carli, F., Asenbaum, S., Booij, J., Darcourt, J., et al. (2013). Automatic semi-quantification of [¹²³I]FP-CIT SPECT scans in healthy volunteers using BasGan version 2: results from the ENC-DAT database. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 40, 565–573.
- Pagano, G., De Micco, R., Yousaf, T., Wilson, H., Chandra, A., & Politis, M. (2018). REM behavior disorder predicts motor progression and cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology* Aug 8. <http://doi:10.1212/WNL.0000000000006134>.
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Génier Marchand, D., & Montplaisir, J. Y. (2015). Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology*, 84, 1104–1113.
- Pyatigorskaya, N., Gaurav, R., Arnaldi, D., Leu-Semenescu, S., Yahia-Cherif, L., Valabregue, R., et al. (2017). Magnetic Resonance Imaging Biomarkers to Assess Substantia Nigra Damage in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, 40(11), zsx149. <http://doi:10.1093/sleep/zsx149>.
- Qamhawi, Z., Towey, D., Shah, B., Pagano, G., Seibyl, J., Marek, K., et al. (2015). Clinical correlates of raphe serotonergic dysfunction in early Parkinson's disease. *Brain*, 138, 2964–2973.
- Rahayel, S., Montplaisir, J., Monchi, O., Bedetti, C., Postuma, R. B., Brambati, S., et al. (2015). Patterns of cortical thinning in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Movement Disorders*,

30, 680–687.

- Rahayel, S., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Bedetti, C., Brambati, S., Carrier, J., et al. (2018). Abnormal Gray Matter Shape, Thickness, and Volume in the Motor Cortico-Subcortical Loop in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Association with Clinical and Motor Features. *Cerebral Cortex*, 28, 658–671.
- Rahayel, S., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Génier Marchand, D., Escudier, F., Gaubert, M., et al. (2018). Cortical and subcortical gray matter bases of cognitive deficits in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 90, e1759–e1770.
- Rolinski, M., Griffanti, L., Piccini, P., Roussakis, A. A., Szewczyk-Krolikowski, K., Menke, R. A., et al. (2016). Basal ganglia dysfunction in idiopathic REM sleep behaviour disorder parallels that in early Parkinson's disease. *Brain*, 139, 2224–34.
- Rolinski, M., Griffanti, L., Szewczyk-Krolikowski, K., Menke, R. A. L., Wilcock, G. K., Filippini, N., et al. (2015). Aberrant functional connectivity within the basal ganglia of patients with Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 8, 126–132.
- Rupprecht, S., Walther, B., Gudziol, H., Steenbeck, J., Freesmeyer, M., Witte, O. W., et al. (2013). Clinical markers of early nigrostriatal neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*, 14, 1064–1070.
- Sakurai, H., Hanyu, H., Inoue, Y., Kanetaka, H., Nakamura, M., Miyamoto, T., et al. (2014). Longitudinal study of regional cerebral blood flow in elderly patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Geriatrics & Gerontology International*, 14, 115–120.
- Schenck, C. H., Boeve, B. F., & Mahowald, M. W. (2013). Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Medicine*, 14, 744–748.
- Scherfler, C., Frauscher, B., Schocke, M., Iranzo, A., Gschliesser, V., Seppi, K., et al. (2011). White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Annals of Neurology*, 69, 400–407.
- Shin, H. Y., Joo, E. Y., Kim, S. T., Dhong, H.-J., & Cho, J. W. (2013). Comparison study of olfactory function and substantia nigra hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease and normal control. *Neurological Sciences*, 34, 935–40.
- Shirakawa, S. I., Takeuchi, N., Uchimura, N., Ohyama, T., Maeda, H., Abe, T., et al. (2002). Study of image findings in rapid eye movement sleep behavioural disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 56, 291–292.
- Stiasny-Kolster, K., Doerr, Y., Möller, J. C., Höffken, H., Behr, T. M., Oertel, W. H., et al. (2005). Combination of "idiopathic" REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for α -synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*, 128, 126–137.

- Stockner, H., Iranzo, A., Seppi, K., Serradell, M., Gschliesser, V., Sojer, M., et al. (2009). Midbrain hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Movement Disorders*, 24, 1906–1909.
- Stokholm, M. G., Danielsen, E. H., Hamilton-Dutoit, S. J., & Borghammer, P. (2016). Pathological α -synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients. *Annals of Neurology*, 79, 940–949.
- Stokholm, M. G., Iranzo, A., Østergaard, K., Serradell, M., Otto, M., Bacher Svendsen, K., et al. (2018). Extrastriatal monoaminergic dysfunction and enhanced microglial activation in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurobiology of Disease*, 115, 9–16.
- Stokholm, M. G., Iranzo, A., Østergaard, K., Serradell, M., Otto, M., Svendsen, K. B., et al. (2017). Assessment of neuroinflammation in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study. *The Lancet Neurology*, 16, 789–796.
- Szewczyk-Krolikowski, K., Menke, R. A. L., Rolinski, M., Duff, E., Salimi-Khorshidi, G., Filippini, N., et al. (2014). Functional connectivity in the basal ganglia network differentiates PD patients from controls. *Neurology*, 83, 208–214.
- Tang, C. C., Poston, K. L., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2010). Abnormalities in metabolic network activity precede the onset of motor symptoms in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, 30, 1049–1056.
- Unger, M. M., Belke, M., Menzler, K., Heverhagen, J. T., Keil, B., Stiasny-Kolster, K., et al. (2010). Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. *Sleep*, 33, 767–773.
- Vendette, M., Gagnon, J.-F., Soucy, J.-P., Gosselin, N., Postuma, R. B., Tuineag, M., et al. (2011). Brain Perfusion and Markers of Neurodegeneration in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Movement Disorders*, 26, 1717–1724.
- Vendette, M., Montplaisir, J., Gosselin, N., Soucy, J.-P., Postuma, R. B., Dang-Vu, T. T., et al. (2012). Brain perfusion anomalies in rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment. *Movement Disorders*, 27, 1255–61.
- Vilas, D., Iranzo, A., Pont-Sunyer, C., Serradell, M., Gaig, C., Santamaria, J., et al. (2015). Brainstem raphe and substantia nigra echogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder with comorbid depression. *Journal of Neurology*, 262, 1665–1672.
- Wing, Y. K., Lam, S. P., Zhang, J., Leung, E., Ho, C. L., Chen, S., et al. (2015). Reduced striatal dopamine transmission in REM sleep behavior disorder comorbid with depression. *Neurology*, 84, 516–522.
- Wu, P., Yu, H., Peng, S., Dauvilliers, Y., Wang, J., Ge, J., et al. (2014). Consistent abnormalities in metabolic network activity in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain*, 137, 3122–3128.
- Zhang, L., Xu, Y., Zhuang, J., Peng, H., Wu, H., Zhao, Z., et al. (2016). Metabolic abnormality of pontine tegmentum in patients with REM sleep behavior disorder analyzed using magnetic resonance spectroscopy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 148, 137–141.

Zhu, R. L., Xie, C. J., Hu, P. P., & Wang, K. (2017). Clinical variations in Parkinson's disease patients with or without REM sleep behaviour disorder: a meta-analysis. *Scientific Reports*, 7, 40779. <http://doi:10.1038/srep40779>.

Zoetmulder, M., Nikolic, M., Biernat, H., Korbo, L., Friberg, L., & Jennum, P. (2016). Increased motor activity during REM sleep is linked with dopamine function in idiopathic REM sleep behavior disorder and Parkinson disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 12, 895–903.

CHAPITRE 4

ARTICLE 2. GRAY MATTER SUSTRATES OF DEPRESSIVE AND ANXIETY SYMPTOMS IN IDIOPATHIC REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER

Gray matter substrates of depressive and anxiety symptoms in idiopathic REM sleep behavior disorder

Pierre-Alexandre Bourgoïn, BSc,^{1,2} Shady Rahayel, BSc,^{1,2} Malo Gaubert, MSc,¹ Ronald B. Postuma, MD, MSc,^{2,3} Jacques Montplaisir, MD, PhD,^{1,4} Julie Carrier, PhD,^{2,5,6} Oury Monchi, PhD,⁷ Amélie Pelletier, PhD,^{2,3} Jean-François Gagnon*, PhD,^{1,2,5}

¹Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, QC, Canada

²Center for Advanced Research in Sleep Medicine, CIUSSS-NÎM – Hôpital du Sacré Coeur de Montréal, QC, Canada

³Department of Neurology, Research Institute of the McGill University Health Centre - Montreal General Hospital, Montreal, QC, Canada

⁴Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

⁵Research Centre, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, QC, Canada

⁶Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

⁷Departments of Clinical Neurosciences and Radiology, and Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

Article publié dans Parkinsonism and related disorders (2019)

ABSTRACT

Introduction: Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) is a prodromal stage of Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB). Depressive and anxiety symptoms are frequent features of PD, DLB and iRBD, and some studies suggest that depressive symptoms are a marker for neurodegeneration in iRBD. However, the pathophysiology of depressive and anxiety symptoms in iRBD is still unclear. This study aimed to investigate cortical and subcortical gray matter (GM) volume substrates of depressive and anxiety symptoms in iRBD patients.

Methods: Forty-six polysomnography-confirmed iRBD patients and 31 healthy controls (HC) without cognitive or mood impairment were recruited. All participants underwent 3-Tesla magnetic resonance imaging and completed the Beck Depression Inventory Second Edition (BDI-II) and Beck Anxiety Inventory (BAI) questionnaires. Voxel-based morphometry analysis was performed to assess GM volume in cortical and subcortical structures. Between-group comparisons and regressions were performed.

Results: iRBD patients with depressive symptoms (BDI-II score > 13 or the use of antidepressants to treat depression) showed reduced GM volume in the caudate nucleus compared to HC and iRBD patients without depressive symptoms. Moreover, iRBD patients with anxiety symptoms (BAI score > 9 or the use of anxiolytics to treat anxiety) showed reduced GM volume in the left amygdala extending to the hippocampus compared to HC and iRBD patients without anxiety symptoms. In iRBD patients, higher BDI-II and BAI total scores were associated with lower GM volumes in these regions respectively.

Conclusion: Depressive and anxiety symptoms in iRBD patients are related to patterns of cortical and subcortical GM volume loss.

INTRODUCTION

Idiopathic rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (iRBD) is a parasomnia characterized by abnormal motor manifestations during REM sleep [1]. iRBD is recognized as a prodromal stage for synucleinopathies, such as Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB) and multiple system atrophy (MSA) [2]. Several prodromal signs of synucleinopathies have been identified in iRBD [3]. Depression and anxiety are frequent nonmotor features in PD, DLB and MSA [4–7], and depression can precede their clinical diagnostic by years [5,8]. Psychiatric symptoms are frequent in iRBD, and patients report more depressive and anxiety symptoms than healthy subjects [9–11]. Although depressive symptoms have been related to subsequent conversion and early signs of neurodegeneration in iRBD [9,12–14], it remains debatable whether depressive or anxiety symptoms in iRBD are risk factors for the development of synucleinopathies or whether they are associated features of RBD [3,15]. To our knowledge, the gray matter (GM) substrates of depressive and anxiety symptoms have never been studied in this population. A better understanding of the pathophysiology of these symptoms in prodromal stages of synucleinopathies would provide potential new biomarkers for evaluating the effectiveness of management interventions in this population (e.g. psychotherapy, drugs, and neuroprotection).

Major depressive disorder (MDD) and late-life depression are characterized by GM volume loss in the frontal, striatal, and limbic regions [16–18]. Otherwise, GM volume loss in patients with anxiety disorders has been reported in the frontal lobes, and in the anterior cingulate cortex, amygdala, and hippocampus [19,20]. In PD patients, using voxel-based morphometry (VBM), GM volume loss has been related to depressive and anxiety symptoms. Depression-related atrophies in PD were reported in the orbitofrontal and rectal gyrus, frontal and temporal lobes, caudate nucleus, hippocampus, amygdala, precuneus, and cerebellum [21–24]. In addition, GM volume loss in the left amygdala, precuneus, and anterior cingulate

gyrus were reported to correlate with anxiety symptoms in PD [25,26]. To our knowledge, no study using VBM has investigated GM abnormalities related to depressive and anxiety symptoms in PD with RBD, DLB, MSA or iRBD patients.

Using VBM, we investigated cortical and subcortical GM volume substrates of depressive and anxiety symptoms in iRBD patients using group comparisons and regressions. We hypothesized that the severity of depressive and anxiety symptoms in iRBD patients would be associated with the patterns of cortical and subcortical GM volume previously reported in PD with depressive and anxiety symptoms and populations with depression and anxiety disorders.

MATERIAL AND METHODS

Subjects

One hundred participants were recruited from the Center for Advanced Research in Sleep Medicine of the *CIUSSS-NÎM – Hôpital du Sacré Coeur de Montréal* (Montreal, Canada) as part of our ongoing study on neuroimaging in RBD [27,28]. Fifty-nine individuals were diagnosed with iRBD based on clinical and polysomnographic (PSG) criteria according to the International Classification of Sleep Disorders Third Edition and nocturnal video-PSG recording (JM) [1,3]. All iRBD patients underwent a neurological examination (RBP). The motor examination subscale of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III) was administered to all patients. Mild cognitive impairment (MCI) diagnosis was based on a complete neuropsychological assessment according to previously published criteria (JFG) [29]. Forty-one HC were recruited from the general population through newspaper advertisements and by word of mouth. They underwent cognitive assessment to rule out MCI (all HC included in the study were cognitively normal). Most HC (74%) underwent PSG to rule out the presence of RBD, and the remaining

HC tested negative on the RBD questionnaire. HC and iRBD patients were excluded if they were diagnosed with dementia, schizophrenia, and bipolar disorders based on Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition criteria [30]. Participants with parkinsonism, other neurological disorder, or history of stroke, head trauma, chronic obstructive pulmonary disease, EEG abnormalities suggesting epilepsy, or encephalitis were also excluded. This study was approved by a university hospital ethical committee. All participants gave their written informed consent to participate in this study.

Depression and anxiety questionnaires

Participants completed the 21-item Beck Depression Inventory, Second Edition (BDI-II) to assess the severity of clinical depressive symptoms [31]. Each item was rated according to the past two weeks on a four-point Likert scale from 0 to 3. Total scores higher than 13 indicate clinically significant depressive symptoms, based on guidelines and previous studies in iRBD [9,31]. Participants also completed the 21-item Beck Anxiety Inventory (BAI) to assess anxiety symptom severity [32]. Items were rated according to the last month on a four-point Likert scale from 0 to 3. Total scores of 0 to 9 indicate normal anxiety, and scores higher than 9 indicate clinically significant anxiety symptoms, based on guidelines [32]. In the present study, we included all participants who completed at least one questionnaire.

MRI

MRI data acquisition

High-resolution, 3D volumetric T1-weighted brain images were acquired on a 3T Siemens TrioTIM MR scanner (Siemens, Erlangen, Germany) equipped with a 12-channel head matrix coil at the *Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle* of the *Institut universitaire de gériatrie de Montréal* (www.unf-montreal.ca). We used magnetization-prepared rapid acquisition with gradient-echo sequence, with the

following parameters: 2.91 millisecond echo time, 2.3 second repetition time, 900 millisecond inversion time, 9 degree flip angle, 160 slices, 256x240 acquisition matrix, 256x240 mm field view (voxel size: 1x1x1 mm³), and 238 Hz/Px bandwidth, with an interleaved encoding scheme.

Voxel-based morphometry analysis

Neuroimaging data were analyzed using Statistical Parametric Mapping 12 software (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) running on MATLAB 8.5 (MathWorks, Natick, MA, USA). First, MRI scans were segmented into GM, white matter (WM), and cerebrospinal fluid (CSF) using the Unified Segmentation algorithm. A GM template was then constructed using DARTEL, based on the GM and WM of all participants (iRBD patients and HC). The GM template was then affine-registered to the MNI standard space, which, coupled with the warping parameters, allowed normalizing GM, WM, and CSF to the MNI space. Finally, normalized GM images were modulated to preserve the total signal power for each region, and smoothing was applied using an 8-mm full width at half maximum kernel. Image quality was assessed visually at all processing steps.

Statistical analysis

Demographic and clinical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). iRBD patients were divided into two subgroups: iRBD patients with depressive symptoms (iRBD-DEP; BDI-II total scores > 13 or the use of antidepressants to treat depression) and iRBD patients without depressive symptoms (iRBD-nDEP; BDI-II total scores 0–13). iRBD patients were also divided into two subgroups: iRBD patients with anxiety symptoms (iRBD-ANX; BAI total scores > 9 or the use of anxiolytics to treat anxiety) and iRBD patients without anxiety symptoms (iRBD-nANX; BAI total scores 0–9). Medication and reasons for treatment were noted during a clinical interview with the participant conducted by a psychiatrist (JM) or neurologist (RPB) and from medical records. Patients

taking antidepressants or anxiolytics for reasons other than to treat depressive or anxiety symptoms (e.g., pain, insomnia, or RBD symptoms) and without clinically significant depressive or anxiety symptoms on the questionnaires were included in the RBD-nDEP and RBD-nANX groups. We performed one-way analyses of variance followed by Bonferroni post hoc comparisons for normally distributed variables, and Kruskal–Wallis tests and Mann–Whitney U tests for non-normally distributed variables. Pearson chi-square tests were performed for categorical variables. We applied a multiple regression analysis based on completed BDI-II and BAI scores to replace missing data for BDI-II and BAI items. We also examined the variance inflation factor (VIF) to detect any collinearity issue between the BDI-II and BAI total scores.

Voxel-based morphometry analysis

Using SPM12, two general linear models were constructed to assess GM volume differences between iRBD patients associated with depressive (group factor: iRBD-DEP, iRBD-nDEP, HC) or anxiety symptoms (group factor: iRBD-ANX, iRBD-nANX, HC), controlled for age, gender, total intracranial volume (TIV), and education. To control for the effect of MCI in iRBD patients, two additional models including MCI status, TIV, age, gender, and education were constructed to compare GM volume between iRBD patients with and without depressive or anxiety symptoms. In addition, two multiple regression analyses were conducted on the whole brain in all iRBD patients, with BDI-II and BAI total scores as independent variables. These regressions were also controlled for age, gender, TIV, education, and MCI status. In a second step, we conducted additional analysis adding respectively the BDI-II or BAI total scores as covariates to identify specific regions independently related to depressive and anxiety symptoms. Two voxel-wise correction thresholds were applied. First, results were considered significant at $P < 0.05$ corrected for family-wise error (FWE). Then, we applied a threshold of $P < 0.001$ uncorrected for multiple comparisons with a cluster threshold of 100 voxels. This second threshold was used to avoid type II

errors in this exploratory research, since we had a small sample size, expected a small to medium effect size, and included several covariates in our models.

RESULTS

Demographic and clinical features

Of the 59 iRBD patients and 41 HC from the initial sample, 23 were excluded for clinical signs of parkinsonism or dementia (six patients), abnormal scan (three patients), or both questionnaires (BDI and BAI) uncompleted (four patients and 10 HC). Thus, 46 iRBD patients and 31 HC were included in the study. Seventeen iRBD patients were included in the iRBD-DEP group (11 had clinically significant depressive symptoms on the BDI-II including 6 patients taking antidepressants, and 6 other patients taking antidepressants but without clinically significant depressive symptoms on the BDI-II). The patients included on the basis of the use of antidepressants only had a recent history of major depressive disorder and were close to the threshold of the BDI-II (range 7-12). Sixteen iRBD patients were included in the iRBD-ANX group (all had clinically significant anxiety symptoms on the BAI, including 2 patients taking anxiolytics). Thirteen iRBD patients were taking anxiolytics for other clinical symptoms (ie. RBD symptoms) and were included in the iRBD-nANX group. There was some overlap between iRBD patients with anxiety and depressive symptoms. Nine iRBD patients only had depressive symptoms or were taking antidepressants, eight iRBD patients only had anxiety symptoms, eight iRBD patients showed both symptoms, and 21 iRBD patients did not report clinically significant psychiatric symptoms. All participants completed the BAI, but two patients without psychiatric symptoms did not complete the BDI. Unfortunately, the small sample size of each subgroup did not allow between-group comparisons.

The demographic and clinical features for the iRBD-DEP, iRBD-nDEP, iRBD-ANX, iRBD-nANX, and HC groups are presented in Tables 1. iRBD-ANX patients had a higher proportion of MCI and reported higher BDI-II total scores than iRBD-nANX patients. iRBD-DEP patients had higher BAI total scores than iRBD-nDEP patients but the difference was not significant ($p = 0.079$). The proportion of MCI was higher in all patient groups compared to HC. iRBD patients, BDI-II total scores correlated negatively with the education's number of years ($r = -0.39$, $p < 0.05$) and positively with BAI total scores ($r = 0.53$, $p < 0.05$). BDI-II and BAI total scores did not correlate with any other demographic or clinical features. The VIF between the BDI-II and BAI total scores was under 2, which means that there was no collinearity issue. Therefore, these two variables could be included in the same statistical models for additional analysis.

[Insert Table 1 here]

Depressive symptoms

iRBD-DEP vs. iRBD-nDEP vs. HC

Using a $P < 0.05$ corrected for FWE, we found that iRBD-DEP patients had lower GM volume in the right caudate nucleus (19 voxels, $Z = 4.56$, peak voxel: 10, 10, 10) and the right cuneus (5 voxels, $Z = 4.55$, peak voxel: 8, -78, 42) compared to HC. Using a $P < 0.001$ uncorrected, we found lower GM volume in the right caudate nucleus, the calcarine gyrus bilaterally extending to the left cuneus, the postcentral gyrus bilaterally, the right supramarginal gyrus, the right cuneus, and the left inferior frontal gyrus in iRBD-DEP compared to iRBD-nDEP patients (Table 2 and Figure 1A). Moreover, compared to HC, iRBD-DEP patients showed lower GM volume in both caudate nuclei, the left pallidum extending to the putamen, insula and amygdala, the right insula extending to the putamen and amygdala, the medial superior frontal gyrus in both hemispheres, the right frontal pole, the left inferior temporal gyrus and the parieto-occipital regions including the right cuneus, the right lateral occipital gyrus, the right lingual gyrus extending to the calcarine gyrus, the left paracentral gyrus, and the left calcarine gyrus extending to the cuneus (Table

2 and Figure 1B). iRBD-nDEP patients showed lower GM volume in the right inferior temporal gyrus only compared to HC (Figure 1C). No significantly higher GM volumes were found between both patient group and HC. When the BAI was added as additional covariate, we found similar results, except for GM volume loss in the right supramarginal gyrus (iRBD-DEP vs. iRBD-nDEP patients) and GM volume loss in the medial frontal and occipital regions (iRBD-DEP vs. HC).

Regressions

Using $P < 0.05$ corrected for FWE, we found no significant correlations between GM volume and BDI-II total scores. Using $P < 0.001$ uncorrected, we found that higher BDI-II total scores in iRBD patients were associated with GM volume loss in both caudate nuclei, the right superior parietal gyrus, bilateral postcentral gyrus, and the left calcarine gyrus (Table 2 and Figure 1D). No positive correlations were found between GM volume and BDI-II total scores in iRBD patients. When the BAI was added as additional covariate, we also found that higher BDI-II total scores were associated with GM volume loss in the insula, inferior and middle frontal, inferior temporal, and fusiform gyrus.

[Insert Table 2 here]

[Insert Figure 1 here]

Anxiety symptoms

RBD-ANX vs. RBD-nANX vs. HC

Using $P < 0.05$ corrected for FWE, no significant GM volume differences were found between the groups. Using $P < 0.001$ uncorrected, we found lower GM volume in the left amygdala extending to the hippocampus and parahippocampal regions in iRBD-ANX patients compared to iRBD-nANX patients

(Table 2 and Figure 2A). Moreover, compared to HC, iRBD-ANX patients showed lower GM volume in the left amygdala (Figure 2B). Compared to HC, iRBD-nANX patients showed lower GM volume in the left putamen (Figure 2C). No significantly higher GM volumes were found between both patient group and HC. When the BDI-II was added as additional covariate, no between-group difference was found.

Regressions

Using $P < 0.05$ corrected for FWE, we found no significant correlations between GM volume and BAI total scores. Using $P < 0.001$ uncorrected, we found that, higher BAI total scores in iRBD patients were associated with GM volume loss in the left amygdala extending to the hippocampus (Table 2 and Figure 2D). No positive correlations were found between GM volume and BAI total scores in iRBD patients. When the BDI-II was added as additional covariate, no correlation was found.

[Insert Figure 2 here]

DISCUSSION

In this study, we used VBM to investigate subcortical and cortical GM volume alterations associated with depressive and anxiety symptoms in iRBD patients. In iRBD patients with clinically significant depressive symptoms, we found GM volume loss in the caudate nuclei, left calcarine and right cuneus compared to iRBD patients without significant depressive symptoms and HC. We also found GM volume loss in the left amygdala extending to the hippocampus in iRBD patients with clinically significant anxiety symptoms compared to iRBD patients without significant anxiety symptoms and HC. Moreover, higher severity of anxiety and depressive symptoms were correlated with lower GM volume in these regions in iRBD patients. The results of the present study provide new evidence that allows us to better understand the

pathophysiology underlying the psychiatric symptoms reported in this population at high risk of synucleinopathies.

Depressive symptoms are frequent features in iRBD [9,10,14]. Frauscher et al. [10] found that 29% of iRBD patients had a history of depression. Another study found that iRBD patients reported more depressive symptoms than HC, and were 7 times more likely to show mild signs of depression, as determined using the BDI-II (cut-off >13) [9]. Depression was also more frequent in iRBD patients (44.4%) than controls (18.3%) [14]. Depressive symptoms are also common in synucleinopathies. Indeed, the prevalence of clinically relevant depression in PD is approximately 35%, and up to 60% of DLB and MSA patients [4,7,33]. Depression is also recognized as a prodromal symptom of PD and DLB [5,8,34]. In iRBD, depressive symptoms are associated with early signs of neurodegeneration, such as hyposmia [9]. Moreover, iRBD patients with comorbid MDD had lower ¹⁸F-DOPA uptake in the putamen and caudate nucleus as well as impaired olfactory function, suggesting that they are at risk of developing a synucleinopathy [12]. However, depression in iRBD has been found to be insufficient to predict conversion to synucleinopathies [3,15], except for one single-center, small-sample study that found that the presence of depressive disorders in iRBD predicted increased risk of developing PD [13]. These inconsistencies could be related to the heterogeneity of patients recruited and to the different diagnostic constructs across studies (e.g., mood disorder diagnosis or questionnaires, lifetime history of depression versus current symptoms) and further longitudinal studies are needed to clarify this question.

In the present study, the most robust finding was the association between the GM volume loss in the caudate nucleus and depressive symptoms, reported in group comparisons (iRBD-DEP vs. iRBD-nDEP and iRBD-DEP vs. HC) and regression analysis. In PD, one study using VBM reported GM volume loss in the

right caudate nucleus in patients with depressive symptoms compared to controls [23]. In MDD and late-life depression, GM volume loss in the caudate nucleus has been reported in several studies [17,18,35-37]. The association was particularly evident in men with lifetime MDD [38], which is interesting because RBD is a male predominant condition [1,2]. Increasing evidence suggests that the caudate nucleus plays a role in affective disorder, as part of the cortico-striato-pallido-thalamic and amygdalo-striato-pallido-thalamic loops [18,39,40]. These circuits form the core of the neural system implicated in mood disorders [39,40]. The striatum (caudate and putamen) interacts with the serotonergic system [41], and dysfunction of this system has been associated to depression in PD [42]. In iRBD, one study using transcranial sonography found a higher proportion of patients with depression having brainstem raphe hypoechogenicity, suggesting that dysfunction of the serotonergic dorsal raphe nucleus might be implicated in the pathophysiology of depression in iRBD [14]. Further studies are needed to better understand the role of the serotonergic system and the caudate nucleus in the depressive symptoms reported in iRBD.

We also identified an association between GM volume loss in posterior (calcarine, cuneus) and frontal (postcentral) regions and depressive symptoms in our sample. These regions are not usually related to depression in PD, MDD and late-life depression. Moreover, we also found GM volume loss in the inferior temporal gyrus in iRBD without depressive symptoms compared to controls. In iRBD, GM abnormalities in postcentral, temporal, and occipital regions have been related to other markers of neurodegeneration, such as impaired motor, cognitive, color discrimination, and olfactory functions [27,28]. In line with these findings, one recent study performed in PD patients with probable RBD found more altered white matter pathways in patients with depressive symptoms compared to those without depression [43]. These results suggest that the presence of depression in iRBD and PD patients with RBD is related to a more severe pattern of structural brain alterations.

Furthermore, RBD patients report more anxiety symptoms than healthy individuals [9–11]. Anxiety symptoms are also frequent in PD, DLB and MSA [6,7]. Indeed, 30% of PD patients have at least one anxiety disorder, and 65-70% of DLB and MSA patients show significant anxiety symptoms [6,7,44]. Anxiety disorder often precedes PD diagnosis by years [45]. In iRBD, preliminary results found a trend ($p=0.12$) that anxiety symptom severity predicts conversion to synucleinopathies [3]. To our knowledge, this is the first study to investigate the neuroanatomical substrates of anxiety symptoms in iRBD. We found in group comparisons and regressions an association between anxiety symptoms and reduced GM volume in an area including the amygdala extending to the hippocampus. In early PD, reduced GM volumes in the left amygdala and hippocampus were associated with higher anxiety symptom [26]. In anxiety disorders, reduced GM volumes in the amygdala and hippocampus have also been frequently reported [20]. However, the causal relationship between GM volume loss in the amygdala of iRBD and PD patients remains unclear. Amygdala shrinkage has been proposed to be responsible for anxiety in PD and is supported by degeneration observed in the amygdala of PD in postmortem studies [26,46]. Similar mechanisms might explain the anxiety-related GM volume loss in our RBD population. It is also important to note that anxiety and depression frequently overlap in these populations. In PD, 41% of patients reported both anxiety and depressive symptoms [47]. In the present study, 18% of iRBD patients reported both symptoms. Moreover, when controlling for the severity of depressive symptoms, the reduced GM volume found in the amygdala was not more significant. Similar results have been reported in PD [26]. These results suggest that the amygdala atrophy is not specific to anxiety symptoms, but may also be related to the severity of depressive symptoms.

This study has some limitations. First, the BDI-II and BAI measure only the current severity of depressive and anxiety symptoms, they do not allow a definitive psychiatric diagnosis. Second, confounding

variables such as cognitive impairment, motor symptoms, RBD duration, and antidepressant use might have contributed to our results. We found no correlations between UPDRS motor score, RBD duration, and GM volume loss. To limit for the impact of cognitive impairment, we added MCI status as covariate in the analysis. However, all HC subjects were cognitively intact, while MCI was present in a significant proportion of iRBD patients, which limits the interpretation of our findings in regard to the HC group. Third, because iRBD-ANX patients were more depressed than iRBD-nANX patients and iRBD-DEP patients were marginally more anxious than iRBD-nANX patients, these phenotypes were more ambiguous. However, our findings for depression-related atrophies remain when controlling for the severity of anxiety symptoms. An additional limitation was the small patient sample after the creation of subgroups and the inclusion of both patients taking medication and medication-naïve patients in the iRBD-DEP and iRBD-ANX groups. We cannot exclude that other brain regions might be related to mood symptoms in iRBD with more statistical power.

CONCLUSION

In summary, we found two patterns of GM volume loss in iRBD related to mood symptoms: a depression-related pattern in the caudate nucleus, and an anxiety-related pattern in the amygdala extending to the hippocampus. Further studies should investigate the progression of the GM changes found in the present study, and whether they are related to mood symptom changes or neurodegeneration in this population.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the Canadian Institutes of Health Research (J.-F. Gagnon, J. Montplaisir, R. B. Postuma, J. Carrier, and O. Monchi), the Fonds de Recherche du Québec – Santé (J.-F. Gagnon) and the W.

Garfield Weston Foundation (J. Montplaisir, R. B. Postuma, and J.-F. Gagnon). P.-A. Bourgouin was supported by a scholarship from the Fonds de Recherche du Québec – Santé in partnership with Parkinson Canada. S. Rahayel was supported by a scholarship from the Canadian Institutes of Health Research. J.-F. Gagnon holds a Canada Research Chair in Cognitive Decline in Pathological Aging. Funding sources had no involvement in the decision made during the conduct of this study.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

PAB: Conception and design of the study, acquisition, analysis and interpretation of data, manuscript writing, and editing.

SR: Acquisition of data, critical revision of intellectual content.

MG: Analysis and interpretation of data, critical revision of intellectual content.

RBP: Conception and design of the study, acquisition of data, funding, and critical revision of intellectual content.

JM: Conception and design of the study, funding, and critical revision of intellectual content.

JC: Conception and design of the study, acquisition of data, critical revision of intellectual content.

OM: Conception and design of the study, acquisition of data, critical revision of intellectual content.

AP: Acquisition of data and critical revision of intellectual content.

JFG: Conception and design of the study, acquisition and interpretation of data, critical revision of intellectual content, funding, supervision, and final approval of the version submitted.

DECLARATIONS OF INTEREST

None.

REFERENCES

- [1] American Academy of Sleep Medicine, International classification of sleep disorders, 3rd ed., American Academy of Sleep Medicine, Darien, 2014.
- [2] M.J. Howell, C.H. Schenck, Rapid eye movement sleep behavior disorder and neurodegenerative disease, *JAMA Neurol.* 72 (2015) 707–712. doi:10.1001/jamaneurol.2014.4563.
- [3] R.B. Postuma, J.F. Gagnon, J.A. Bertrand, D. Génier Marchand, J.Y. Montplaisir, Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: Preparing for neuroprotective trials, *Neurology.* 84 (2015) 1104–1113. doi:10.1212/WNL.0000000000001364.
- [4] F. Fritze, U. Ehrt, H. Sønnesyn, M. Kurz, Depression in mild dementia: associations with diagnosis, APOE genotype and clinical features, *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 26 (2011) 1054–1061. doi:10.1002/gps.2643.
- [5] H. Gustafsson, A. Nordström, P. Nordström, Depression and subsequent risk of Parkinson disease A nationwide cohort study, *Neurology.* 84 (2015) 2422–2429. doi:10.1212/WNL.0000000000001684.
- [6] M.P.G. Broen, N.E. Narayan, M.L. Kuijf, N.N.W. Dissanayaka, A.F.G. Leentjens, Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis, *Mov. Disord.* 31 (2016) 1125–1133. doi:10.1002/mds.26643.
- [7] L.-Y. Zhang, B. Cao, Y.-T. Zou, Q.-Q. Wei, R.-W. Ou, B. Zhao, Y. Wu, H.-F. Shang, Depression and anxiety in multiple system atrophy, *Acta Neurol. Scand.* 137 (2018) 33–37. doi:10.1111/ane.12804.
- [8] D. Berg, R.B. Postuma, C.H. Adler, B.R. Bloem, P. Chan, B. Dubois, T. Gasser, C.G. Goetz, G. Halliday, L. Joseph, A.E. Lang, I. Liepelt-Scarfone, I. Litvan, K. Marek, J. Obeso, W. Oertel, C.W. Olanow, W. Poewe, M. Stern, G. Deuschl, MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 30 (2015) 1600–1611. doi:10.1002/mds.26431.
- [9] T.R. Barber, M. Lawton, M. Rolinski, S. Evetts, F. Baig, C. Ruffmann, A. Gornall, J.C. Klein, C. Lo, G. Dennis, O. Bandmann, T. Quinnell, Z. Zaiwalla, Y. Ben-Shlomo, M.T.M. Hu, Prodromal Parkinsonism and Neurodegenerative Risk Stratification in REM Sleep Behavior Disorder, *Sleep.* 40 (2017). doi:10.1093/sleep/zsx071.
- [10] B. Frauscher, P. Jennum, Y.E.S. Ju, R.B. Postuma, I. Arnulf, V.C. De Cock, Y. Dauvilliers, M.L. Fantini, L. Ferini-Strambi, D. Gabelia, A. Iranzo, S. Leu-Semenescu, T. Mitterling, M. Miyamoto, T. Miyamoto, J.Y. Montplaisir, W. Oertel, A. Pelletier, P. Prunetti, M. Puligheddu, J. Santamaria, K. Sonka, M. Unger, C. Wolfson, M. Zucconi, M. Terzaghi, B. Högl, G. Mayer, R. Manni, Comorbidity and medication in REM sleep behavior disorder: A multicenter case-control study, *Neurology.* 82 (2014) 1076–1079. doi:10.1212/WNL.0000000000000247.
- [11] P. Mahlknecht, K. Seppi, B. Frauscher, S. Kiechl, J. Willeit, H. Stockner, A. Djamshidian, M. Nocker, V. Rastner, M. Defrancesco, G. Rungger, A. Gasperi, W. Poewe, B. Högl, Probable RBD and association with neurodegenerative disease markers: A population-based study, *Mov. Disord.* 30 (2015) 1417–1421. doi:10.1002/mds.26350.
- [12] Y.K. Wing, S.P. Lam, J. Zhang, E. Leung, C.L. Ho, S. Chen, M.K. Cheung, S.X. Li, J.W.Y. Chan, V. Mok, J. Tsoh, A. Chan, C.K.W. Ho, Reduced striatal dopamine transmission in REM sleep behavior disorder comorbid with depression, *Neurology.* 84 (2015) 516–522. doi:10.1212/WNL.0000000000001215.

- [13] Y.K. Wing, S.X. Li, V. Mok, S.P. Lam, J. Tsoh, A. Chan, M.W.M. Yu, C.Y.K. Lau, J. Zhang, C.K.W. Ho, Prospective outcome of rapid eye movement sleep behaviour disorder: Psychiatric disorders as a potential early marker of Parkinson's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 83 (2012) 470–472. doi:10.1136/jnnp-2011-301232.
- [14] D. Vilas, A. Iranzo, C. Pont-Sunyer, M. Serradell, C. Gaig, J. Santamaria, E. Tolosa, Brainstem raphe and substantia nigra echogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder with comorbid depression, *J. Neurol.* 262 (2015) 1665–1672. doi:10.1007/s00415-015-7745-0.
- [15] S.M. Fereshtehnejad, J.Y. Montplaisir, A. Pelletier, J.F. Gagnon, D. Berg, R.B. Postuma, Validation of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: Longitudinal assessment in a REM sleep behavior disorder (RBD) cohort, *Mov. Disord.* 32 (2017) 865–873. doi:10.1002/mds.26989.
- [16] M. Du, J. Liu, Z. Chen, X. Huang, J. Li, W. Kuang, Y. Yang, W. Zhang, D. Zhou, F. Bi, K.M. Kendrick, Q. Gong, Brain grey matter volume alterations in late-life depression, *J. Psychiatry Neurosci.* 39 (2014) 397–406. doi:10.1503/jpn.130275.
- [17] D. Arnone, A.M. McIntosh, K.P. Ebmeier, M.R. Munafò, I.M. Anderson, Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: Systematic review and meta-regression analyses, *Eur. Neuropsychopharmacol.* 22 (2012) 1–16. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.05.003.
- [18] M.D. Sacchet, E.E. Livermore, J.E. Iglesias, G.H. Glover, I.H. Gotlib, Subcortical volumes differentiate Major Depressive Disorder, Bipolar Disorder, and remitted Major Depressive Disorder, *J. Psychiatr. Res.* 68 (2015) 91–98. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.06.002.
- [19] J. Shang, Y. Fu, Z. Ren, T. Zhang, M. Du, Q. Gong, S. Lui, W. Zhang, The common traits of the ACC and PFC in anxiety disorders in the DSM-5: Meta-analysis of voxel-based morphometry studies, *PLoS One.* 9 (2014) e93432. doi:10.1371/journal.pone.0093432.
- [20] E.R. Duval, A. Javanbakht, I. Liberzon, Neural circuits in anxiety and stress disorders: A focused review, *Ther. Clin. Risk Manag.* 11 (2015) 115–126. doi:10.2147/TCRM.S48528.
- [21] T.J. van Mierlo, C. Chung, E.M. Foncke, H.W. Berendse, O.A. van den Heuvel, Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased hippocampus and amygdala volume, *Mov. Disord.* 30 (2015) 245–252. doi:10.1002/mds.26112.
- [22] A. Feldmann, Z. Illes, P. Kosztołanyi, E. Illes, A. Mike, F. Kover, I. Balas, N. Kovacs, F. Nagy, Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: A voxel-based morphometry study, *Mov. Disord.* 23 (2008) 42–46. doi:10.1002/mds.21765.
- [23] P. Liang, G. Deshpande, S. Zhao, J. Liu, X. Hu, K. Li, Altered directional connectivity between emotion network and motor network in Parkinson's disease with depression, *Medicine* 95 (2016) e4222. doi:10.1097/MD.0000000000004222.
- [24] M. Goto, K. Kamagata, T. Hatano, N. Hattori, O. Abe, S. Aoki, M. Hori, T. Gomi, Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased left hippocampal volume: correlation with the 15-item shortened version of the Geriatric Depression Scale, *Acta Radiol.* 59 (2017) 341–345. doi:10.1177/0284185117719100.
- [25] N. Wee, M.-C. Wen, N. Kandiah, R.J. Chander, A. Ng, W.L. Au, L.C.S. Tan, Neural correlates of anxiety symptoms in mild Parkinson's disease: A prospective longitudinal voxel-based morphometry study, *J. Neurol. Sci.* 371 (2016) 131–136. doi:10.1016/j.jns.2016.10.021.
- [26] C. Vriend, P.S.W. Boedhoe, S. Rutten, H.W. Berendse, Y.D. Van Der Werf, O.A. Van Den Heuvel, A smaller amygdala is associated with anxiety in Parkinson's disease: A combined FreeSurfer - VBM

- study, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 87 (2016) 493–500. doi:10.1136/jnnp-2015-310383.
- [27] S. Rahayel, R.B. Postuma, J. Montplaisir, D. Génier Marchand, F. Escudier, M. Gaubert, P.-A. Bourgooin, J. Carrier, O. Monchi, S. Joubert, F. Blanc, J.-F. Gagnon, Cortical and subcortical gray matter bases of cognitive deficits in REM sleep behavior disorder, *Neurology*. 90 (2018) e1759–e1770. doi:10.1212/WNL.0000000000005523.
- [28] S. Rahayel, R.B. Postuma, J. Montplaisir, C. Bedetti, S. Brambati, J. Carrier, O. Monchi, P.A. Bourgooin, M. Gaubert, J.F. Gagnon, Abnormal Gray Matter Shape, Thickness, and Volume in the Motor Cortico-Subcortical Loop in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Association with Clinical and Motor Features, *Cereb. Cortex*. 28 (2018) 658–671. doi:10.1093/cercor/bhx137.
- [29] D.G. Marchand, J. Montplaisir, R.B. Postuma, S. Rahayel, J.-F. Gagnon, Detecting the cognitive prodrome of dementia with Lewy bodies: A prospective study of REM sleep behavior disorder., *Sleep*. 40 (2016). doi:10.1093/sleep/zsw014.
- [30] American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed., American Psychiatric Publishing, Arlington, 2013.
- [31] G.K. Beck, A.T., Steer, R.A. & Brown, Manual for the Beck Depression Inventory-II, Psychological Corporation, San Antonio, 1996.
- [32] A.T. Beck, N. Epstein, G. Brown, R.A. Steer, An Inventory for Measuring Clinical Anxiety: Psychometric Properties, *J. Consult. Clin. Psychol.* 56 (1988) 893–897. doi:10.1037/0022-006X.56.6.893.
- [33] D. Aarsland, S. Pålhagen, C.G. Ballard, U. Ehrt, P. Svenningsson, Depression in Parkinson disease - Epidemiology, mechanisms and management, *Nat. Rev. Neurol.* 8 (2012) 35–47. doi:10.1038/nrneurol.2011.189.
- [34] H. Fujishiro, S. Nakamura, K. Sato, E. Iseki, Prodromal dementia with Lewy bodies, *Geriatr. Gerontol. Int.* 15 (2015) 817–826. doi:10.1111/ggi.12466.
- [35] T. Wise, J. Radua, E. Via, N. Cardoner, O. Abe, T.M. Adams, F. Amico, Y. Cheng, J.H. Cole, C. de Azevedo Marques Périco, D.P. Dickstein, T.F.D. Farrow, T. Frodl, G. Wagner, I.H. Gotlib, O. Gruber, B.J. Ham, D.E. Job, M.J. Kempton, M.J. Kim, P.C.M.P. Koolschijn, G.S. Malhi, D. Mataix-Cols, A.M. McIntosh, A.C. Nugent, J.T. O’Brien, S. Pezzoli, M.L. Phillips, P.S. Sachdev, G. Salvatore, S. Selvaraj, A.C. Stanfield, A.J. Thomas, M.J. van Tol, N.J.A. van der Wee, D.J. Veltman, A.H. Young, C.H. Fu, A.J. Cleare, D. Arnone, Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis, *Mol. Psychiatry*. 22 (2016) 1455-1463. doi:10.1038/mp.2016.72.
- [36] M.A. Butters, H.J. Aizenstein, K.M. Hayashi, C.C. Meltzer, J. Seaman, C.F. Reynolds, A.W. Toga, P.M. Thompson, J.T. Becker, Three-dimensional surface mapping of the caudate nucleus in late-life depression., *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 17 (2009) 4–12. doi:10.1097/JGP.0b013e31816ff72b.
- [37] P.C.M. Koolschijn, N.E. van Haren, G.J. Lensvelt-Mulders, H.E. Hulshoff Pol, R.S. Kahn, Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies, *Hum. Brain Mapp.* 30 (2009) 3719-3735. doi:10.1002/hbm.20801.
- [38] M.L. Ancelin, I. Carrière, S. Artéro, J. Maller, C. Meslin, K. Ritchie, J. Ryan, I. Chaudieu, Lifetime major depression and grey-matter volume, *J. Psychiatry Neurosci.* 43 (2018) e180026-e180026. doi:10.1503/jpn.180026.

- [39] J.L. Price, W.C. Drevets, Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders, *Trends Cogn. Sci.* 16 (2012) 61-71. doi:10.1016/j.tics.2011.12.011.
- [40] J.B. Savitz, W.C. Drevets, Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates, *Neuroscience*. 164 (2009) 300-330. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.03.082.
- [41] C. Miguelez, T. Morera-Herreras, M. Torrecilla, J.A. Ruiz-Ortega, L. Ugedo, Interaction between the 5-HT system and the basal ganglia: functional implication and therapeutic perspective in Parkinson's disease, *Front. Neural Circuits*. 8 (2014) 21. doi:10.3389/fncir.2014.00021.
- [42] S. Thobois, S. Prange, V. Sgambato-Faure, L. Tremblay, E. Broussolle, Imaging the etiology of apathy, anxiety, and depression in Parkinson's disease: implication for treatment, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 17 (2017) 76. doi:10.1007/s11910-017-0788-0.
- [43] F. Ghazi Sherbaf, Y. Rostam Abadi, M. Mojtahed Zadeh, A. Ashraf-Ganjouei, H. Sanjari Moghaddam, M.H. Aarabi, Microstructural Changes in Patients With Parkinson's Disease Comorbid With REM Sleep Behaviour Disorder and Depressive Symptoms, *Front. Neurol.* 9 (2018) 441. doi:10.3389/fneur.2018.00441.
- [44] B. Borroni, C. Agosti, A. Padovani, Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB): Frequency and relationship with disease severity and motor impairment, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 46 (2008) 101–106. doi:10.1016/j.archger.2007.03.003.
- [45] E.L. Jacob, N.M. Gatto, A. Thompson, Y. Bordelon, B. Ritz, Occurrence of depression and anxiety prior to Parkinson's disease, *Park. Relat. Disord.* 16 (2010) 576–581. doi:10.1016/j.parkreldis.2010.06.014.
- [46] A.J. Harding, E. Stimson, J.M. Henderson, G.M. Halliday, Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease, *Brain*. 125 (2002) 2431–2445. doi:10.1093/brain/awf251.
- [47] T. Yamanishi, H. Tachibana, M. Oguru, K. Matsui, K. Toda, B. Okuda, N. Oka, Anxiety and Depression in Patients with Parkinson's Disease, *Intern. Med.* 52 (2013) 539–545. doi:10.2169/internalmedicine.52.8617.

Tableau 4.1 Demographic and Clinical Characteristics of Participants

Variables	iRBD-DEP (n=17)	iRBD-nDEP (n=27)	iRBD-ANX (n=16)	iRBD-nANX (n=30)	HC (n=31)	p value*
Age, yrs	67.35±5.32	65.85±6.25	65.65±6.61	66.48±6.34	63.28±8.35	ns
Men, n (%)	12 (71)	22 (81)	12 (75)	24 (80)	21 (68)	ns ^g
Education, yrs	12.65±3.18	13.78±4.22	12.50±3.10	13.67±4.15	14.84±4.05	ns
Handedness (% right-handed)	100	96	100	97	97	ns ^g
RBD duration (PSG)	2.20±3.05	0.75±1.41	1.15±2.00	1.28±2.27	-	ns ^g
RBD duration (subjective)	15.98±14.53	10.54±10.82	13.85±13.48	11.95±12.12	-	ns ^g
UPDRS-III	5.14±5.11	4.11±3.22	5.75±5.08	3.67±2.55	-	ns ^g
MoCA (/30)	25.27±3.44	26.06±2.70	25.27±3.24	26.23±2.60	-	ns ^g
TIV	1.45 (0.16)	1.44 (0.12)	1.41 (0.10)	1.46 (0.15)	1.41 (0.16)	ns
BDI-II	15.64±7.05	5.26±4.06	13.06±6.88	7.10±6.88	3.06±2.97	< 0.001 ^{a,b,d,e,g}
BAI	11.06±7.39	5.92±6.13	15.81±4.58	3.60±3.07	2.47±4.30	< 0.001 ^{b,d,e,g}
MCI, n (%)	6 (35)	11 (41)	10 (63)	8 (27)	0 (0)	< 0.001 ^{b,c,d,e,f,g}

*iRBD-DEP vs. iRBD-nDEP vs. HC or iRBD-ANX vs. iRBD-nANX vs. HC

iRBD = idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; iRBD-DEP = iRBD with depression; iRBD-nDEP = RBD without depression; HC = healthy controls; ns = not significant; PSG = polysomnography; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; BDI-II = Beck Depression Inventory, Second Edition; MCI = mild cognitive impairment; TIV = total intracranial volume.

^aiRBD-DEP > iRBD-nDEP.

^biRBD-DEP > HC.

^ciRBD-nDEP > HC.

^diRBD-ANX > iRBD-nANX.

^eiRBD-ANX > HC.

^fiRBD-nANX > HC.

^gNonparametric tests.

Tableau 4.2 Voxel-based Morphometry Results for Group Comparisons and Multiple Regressions

	Region	Z value	Cluster size	MNI coordinates		
				X	Y	Z
iRBD-nDEP > iRBD-DEP	L Calcarine	4.34	746	-14	84	6
	R Caudate nucleus	4.24	405	8	2	4
	L Postcentral	4.16	193	-51	-20	58
	R Cuneus	4.08	103	6	-80	42
	L Inferior frontal	4.00	236	-56	10	16
	R Calcarine	3.66	162	16	-68	10
	R Surpramarginal	3.48	138	48	-30	44
	L Calcarine	3.41	102	-20	-69	10
iRBD-nDEP < iRBD-DEP	-					
HC > iRBD-DEP	R Caudate nucleus	4.56	562	10	10	10
	R Cuneus	4.55	207	8	-78	42
	L Caudate nucleus	4.20	538	-9	9	8
	L Pallidum	4.05	1674	-18	0	-10
	L Calcarine	4.04	309	-9	-80	15
	R Insula	3.99	864	44	12	-4
	R Lingual	3.90	773	20	-50	2
	R Occipital lateral	3.87	138	27	-70	-12
	R Medial superior frontal	3.86	442	4	56	16
	L Inferior temporal	3.80	264	-45	-15	-42
	L Paracentral	3.73	246	-3	-28	62
	R Frontal pole	3.66	139	22	64	-14
	L Medial superior frontal	3.36	106	-8	52	10
HC < iRBD-DEP	-					
HC > iRBD-nDEP	R Inferior temporal	3.69	124	46	-39	-20
HC < iRBD-nDEP	-					
Negative correlations with the BDI-II total scores	R Caudate nucleus	4.09	231	8	2	4
	R Postcentral	3.94	223	54	-15	34
	R Superior parietal	3.85	524	33	-63	36
	L Calcarine	3.83	573	-14	-87	4
	L Postcentral	3.79	354	-46	-30	48
	L Caudate nucleus	3.46	247	-9	6	9
Positive correlations with the BDI-II total scores	-					
iRBD-nANX > iRBD-ANX	L Amygdala	3.57	139	-21	0	-28
iRBD-nANX < iRBD-ANX	-					
HC > iRBD-ANX	L Amygdala	3.65	316	-32	0	-20
HC < iRBD-ANX	-					
HC > iRBD-nANX	L Putamen	3.52	250	-22	2	-3
HC < iRBD-nANX	-					
Negative correlations with the BAI total scores	L Amygdala	3.58	326	-22	2	-27
Positive correlations with the BAI total scores	-					

iRBD = idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; iRBD-ANX = iRBD with anxiety; iRBD-DEP = iRBD with depression; iRBD-nANX = iRBD without anxiety; iRBD-nDEP = iRBD without depression; HC = healthy controls; L = left; R = right.

Results are significant at $p < 0.001$ (uncorrected) with a cluster threshold of 100 voxels, with age, gender, TIV, education, and MCI status as covariates.

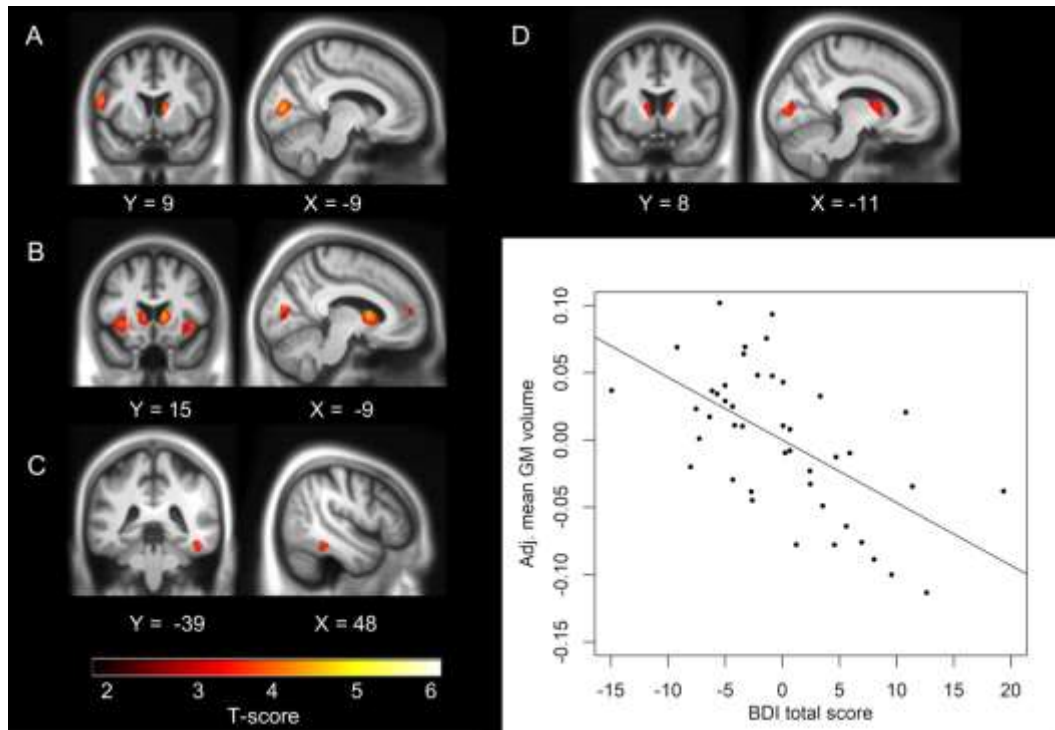


Figure 4.1 Pattern of gray matter volume abnormalities in idiopathic rapid eye movement behaviour disorder reporting depressive symptoms

Comparison of gray matter (GM) volume between participants. A) HC > iRBD-DEP; B) iRBD-nDEP > iRBD-DEP; C) HC > iRBD-nDEP. D) Upper side: Regions showing negative correlations between BDI-II total scores and GM volumes in iRBD patients. Low side: plot of the negative partial correlations between mean GM volume in the bilateral caudate nuclei and the BDI-II total score. Coordinates (x,y,z) are reported as MNI152 space coordinates. Results are significant at $p < 0.001$ (uncorrected) with a cluster threshold of 100 voxels, with age, gender, TIV, education, and MCI status as covariates.

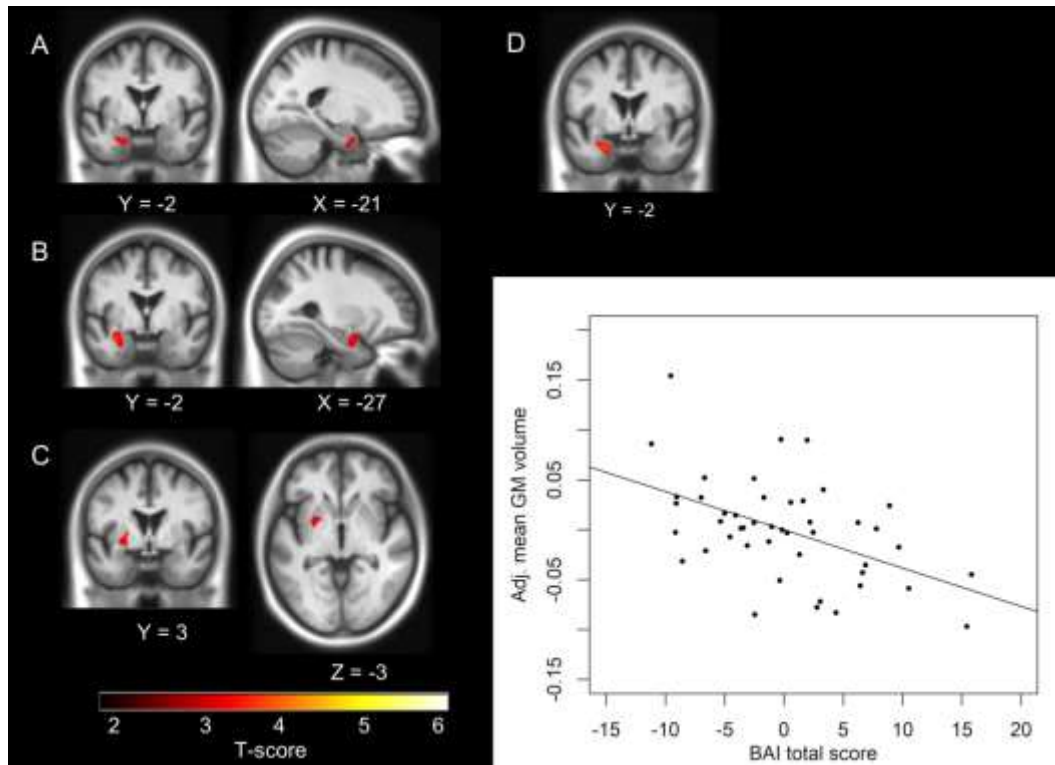


Figure 4.2 Pattern of gray matter volume abnormalities in idiopathic rapid eye movement behaviour disorder reporting anxiety symptoms

Comparison of gray matter (GM) volume between participants. A) HC > iRBD-ANX; B) iRBD-nANX > iRBD-ANX; C) HC > iRBD-nANX. D) Upper side: regions showing significant negative correlations between GM volumes and BAI total scores. Lower side: plot of the negative partial correlation between the mean GM volume in the left amygdala extending to the hippocampus and the BAI total score. Coordinates (x,y,z) are reported as MNI152 space coordinates. Results are significant at $p < 0.001$ (uncorrected) with a cluster threshold of 100 voxels, with age, gender, TIV, education, and MCI status as covariates.

CHAPITRE 5

ARTICLE 3 CONTRACTION OF THE THALAMUS AND PUTAMEN IS RELATED TO DAYTIME SLEEPINESS IN ISOLATED REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER

Contraction of the thalamus and putamen is related to daytime sleepiness in isolated REM sleep behavior disorder

Pierre-Alexandre Bourgoïn, BSc,^{1,2} Shady Rahayel, PhD,^{2,3} Ronald B. Postuma, MD, MSc,^{2,3} Malo Gaubert, MSc,¹ Jacques Montplaisir, MD, PhD,^{1,4} Amélie Pelletier, PhD,^{2,3} Julie Carrier, PhD,^{2,5,6} Oury Monchi, PhD,⁷ Jean-François Gagnon, PhD,^{1,2,5}

¹Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, QC, Canada

²Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, QC, Canada

³The Neuro (Montreal Neurological Institute-Hospital), McGill University, QC, Canada

³Department of Neurology, Research Institute of the McGill University Health Centre - Montreal General Hospital, Montreal, QC, Canada

⁴Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

⁵Research Centre, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, QC, Canada

⁶Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

⁷Departments of Clinical Neurosciences and Radiology, and Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

Corresponding authors:

Dr. Jean-François Gagnon

Département de psychologie

Université du Québec à Montréal

C.P. 8888 succ. Centre-ville,

Montréal (Québec), Canada

H3C 3P8

Email: gagnon.jean-francois.2@uqam.ca

ABSTRACT

Study Objectives: Daytime sleepiness is frequently reported in isolated REM sleep behavior disorders (iRBD). In synucleinopathies, daytime sleepiness has been associated to the thalamus, through the ascending reticular activating system. The present study aimed to investigate the cortical and subcortical substrates of daytime sleepiness in iRBD patients.

Methods: Forty-nine polysomnography-confirmed iRBD patients and 19 healthy controls were recruited. All participants underwent T1-weighted magnetic resonance imaging and completed the Epworth Sleepiness Scale (ESS) to assess daytime sleepiness severity. Surface-based analysis and deformation-based morphometry were performed to investigate the patterns of surface changes and tissue deformation in cortical and subcortical structures associated with ESS total scores. The presence of morphological changes was also assessed by comparing the brains of iRBD patients with excessive daytime sleepiness (ESS total score >10) to those without excessive daytime sleepiness (ESS total score ≤10) and controls.

Results: In iRBD patients, surface-based analysis showed that higher ESS total scores were associated with extensive surface contraction in the bilateral thalamus and left putamen. iRBD patients with excessive daytime sleepiness showed contraction in the same subcortical structures compared to controls, and in the left putamen compared to iRBD patients without excessive daytime sleepiness. No differences in these subcortical structures were found between iRBD patients without excessive daytime sleepiness and controls.

Conclusions: Daytime sleepiness in iRBD patients is related to abnormal morphometric changes in the thalamus and putamen, regions known to be associated with sleep-wake functions and neurodegeneration in this population.

Keywords: Isolated REM sleep behavior disorder; Excessive daytime sleepiness; Structural magnetic resonance imaging; Shape-based morphometry, Thalamus; Putamen.

Statement of Significance

We found that surface contraction in the bilateral thalamus and left putamen was related to daytime sleepiness in isolated REM sleep behavior disorder. This study increases our understanding of the pathophysiology of daytime sleepiness in this population. Further longitudinal studies will be needed to investigate the relationship of subcortical surface contraction with the progression of daytime sleepiness in synucleinopathies.

INTRODUCTION

Isolated REM sleep behavior disorder (iRBD) is a parasomnia characterized by the loss of REM sleep motor atonia and the appearance of abnormal movements during REM sleep.¹ iRBD is a prodromal stage of synucleinopathies such as Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB), and multiple system atrophy (MSA).² The risk of phenoconversion among iRBD patients is 31.3% after 5 years, 60.2% after 10 years, and 73.5 % after 12 years.² iRBD patients already present with motor and non-motor signs and symptoms in line with those present in these synucleinopathies.³

Excessive daytime sleepiness (EDS) is defined as the need to sleep during the day and the occurrence of diurnal episodes of drowsiness or sleep.¹ It is frequently reported in synucleinopathies, affecting 21 to 76% of patients with PD and at least 80% of patients with DLB.^{4,5} EDS has been associated with an increased risk of developing parkinsonism in the elderly population.^{6,7} In iRBD, 20% to 28.7% of patients report EDS, a higher percentage than healthy subjects.^{8,9} Two studies reported that EDS predicted more rapid phenoconversion and increased the risk of developing PD.^{8,9} Moreover, in a large multicentre cohort of iRBD patients, the prevalence of EDS at baseline was marginally higher in patients who subsequently developed dementia compared to those who developed parkinsonism.²

The maintenance of wakefulness relies upon the ascending reticular activating system, which involves a complex set of interactions between neurotransmitter systems located in the brainstem, hypothalamus, and basal forebrain and their projections to the thalamus and cortex.¹⁰ In particular, the thalamus has been shown to be a critical structure in promoting wakefulness through its position as a relay station connecting the brainstem, hypothalamus, and limbic forebrain.^{11,12} In PD, brain imaging investigations of the neural correlates of EDS have revealed patterns of abnormalities involving several cortical regions (frontal, temporal, occipital and limbic areas), the cerebellum and the striatum.¹³⁻¹⁸ In DLB, daytime

sleepiness has been mostly studied through cognitive fluctuations, a core feature of this diagnosis, with disturbances in attention and alertness that underlie deficits in other cognitive domains.¹⁹ Cognitive fluctuations have been related to disruptions of the thalamo-cortical circuits, and thalamic atrophy.^{19,20} However, the pathophysiology of EDS during the prodromal period of synucleinopathies remains poorly studied.

In this study, we aimed to investigate the structural brain alterations associated with daytime sleepiness in iRBD, mainly in regions in the ascending reticular activating system. Consequently, we performed a comprehensive investigation of morphometric changes associated with EDS in iRBD using surface-based analysis of subcortical structures as well as surface-based cortical analysis, and deformation-based morphometry. We hypothesized that daytime sleepiness will be associated with changes in the thalamus.

METHODS

Participants

Fifty-nine polysomnography (PSG)-confirmed iRBD were recruited from the Center for Advanced Research in Sleep Medicine of the *Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital du Sacré Coeur de Montréal* (CIUSSS-NÎM – HSCM), Canada. Patients underwent one night of video-polysomnography recording and the presence of RBD was determined based on the International Classification of Sleep Disorders third edition diagnostic criteria.^{21,22} In addition, patients underwent a neurological evaluation and a neuropsychological assessment to confirm that RBD was still in the isolated phase. Exclusion criteria were : 1) the presence of parkinsonism or major neurocognitive disorder,^{23,24} 2) the presence of untreated major depression or other psychiatric disorder such as schizophrenia or bipolar disorder, according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,²⁵ and 3) history of stroke, severe head trauma, chronic obstructive pulmonary disease, EEG abnormalities suggesting epilepsy, narcolepsy, encephalitis or any other neurological disorder. A group of healthy controls without RBD, MCI, and EDS were also recruited and subjected to the same PSG and clinical protocols. All participants were part of previous studies conducted by our research group on neuroimaging in iRBD.^{26,27} This study was approved by university hospital ethical committees (*CIUSSS-NÎM – HSCM* and the *Comité d'éthique de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal*) and participants gave their written informed consent.

Daytime sleepiness

Participants completed the Epworth Sleepiness Scale (ESS), an 8-item self-reported questionnaire that assesses the severity of daytime sleepiness.²⁸ This questionnaire is commonly used and recommended in synucleinopathies.²⁹ The items were rated on a four-point Likert scale based on their chance of dozing off or falling asleep in eight different daily life situations. Therefore, the total scores also range from 0 to

24, where higher scores suggest more severe daytime sleepiness. Scores higher than 10 indicate clinically significant EDS as based on guidelines and previous studies.^{4,5,28,30}

Neuroimaging

MRI data acquisition

High-resolution, 3D volumetric T1-weighted brain images were acquired on a 3T Siemens TrioTIM MR scanner (Erlangen, Germany) and a 12-channel head matrix coil at the *Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle* of the *Institut universitaire de gériatrie de Montréal* in Canada (www.unf-montreal.ca) using a magnetization-prepared rapid acquisition with gradient-echo (MPRAGE) sequence, with the following parameters: 2.3 second repetition time, 2.91 millisecond (ms) echo time, 900 ms inversion time, 9-degree flip angle, 160 slices, field of view of 256x240 mm (voxel size: 1 mm³ isotropic), and 238 Hz/Px bandwidth, with an interleaved encoding scheme.

Surface-based analysis of subcortical structures

We next performed subcortical surface analysis on the T1-weighted scans using FIRST, part of FSL, to investigate the vertex associations between ESS scores and the shape of subcortical structures, namely the left and right putamen, caudate nucleus, pallidum, accumbens nucleus, and thalamus. Briefly, the processing included the registration and segmentation of subcortical structures based on a previously manually delineated subcortical atlas, the visual inspection of outputs to ensure correct registration and segmentation of structures, and the transformation of volumetric labels into deformable surfaces that preserved vertex correspondence across data. To ensure that analyses were corrected for the effects of total intracranial volume, the surfaces were reconstructed after registration to the MNI standard space using rigid alignment.

Cortical surface-baseds and DBM analysis

We performed a comprehensive analysis of the cerebral cortex using surface-based, and deformation-based processing to generate brain maps that measured cortical thickness, and tissue deformation of the cerebral cortex. These analyses were conducted using the Computational Anatomy Toolbox (CAT12, Jena University Hospital, Germany; release 1254; www.neuro.uni-jena.de/cat/index.html#SBM) in SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK; release 6906) running on MATLAB 8.5 (MathWorks, Natick, MA, USA). First, the basic processing pipeline was performed, which included spatial registration of the T1-weighted scans to the MNI template using Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL), tissue classification, bias correction of intensity nonuniformities, and modulation of gray matter maps. The normalized modulated images were then smoothed using an 8-mm full width at half maximum (FWHM) kernel. The total intracranial volume (TIV) of each subject was calculated using the “Tissue Volumes Utility” tool in SPM12 and used for head size normalization of volume maps and extracted structures. The individual segmented maps obtained during the basic processing were then topologically corrected, mapped and registered spherically, normalized to the MNI space, and smoothed using a 15-mm FWHM kernel to generate cortical thickness maps that measured at each vertex of the cortex the distance between the pial and white matter surfaces at each vertex of the cortex.

Finally, we performed deformation-based morphometry to generate maps of tissue deformation in individual subjects by using the voxel transformation matrix from native to template space generated during the normalization step. The resulting Jacobian determinants map corresponded to the spatial deformation required to map the subject’s and the template maps; each voxel had a value corresponding to the presence of local expansion (>1) or contraction (<1) of the tissue. The individual maps were normalized to MNI space and smoothed using a 8-mm FWHM kernel. In contrast to the

cortical thickness analysis, which generated segmented maps of the gray matter, the DBM analysis resulted in maps that included both gray and white matter voxels. We used two different masks for DBM analysis (gray and white matter, and brainstem masks). Quality assessment of the images was conducted at each processing step.

Statistical analysis

Demographic, clinical, and PSG parameter analyses were performed with the IBM SPSS Statistics 23.0 software package (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). To assess the presence of differences between iRBD patients with and without EDS, iRBD patients were divided into two groups based on the ESS (cut-off >10 for EDS). One-way analyses of variance followed by Bonferroni post-hoc comparisons were performed for normally distributed variables, whereas Kruskal-Wallis tests and Mann-Whitney U tests were used for non-normally distributed variables. Pearson chi-square tests were performed for categorical variables.

Neuroimaging statistical analysis

Regression analyses were conducted at each vertex for subcortical and cortical surface-based analysis and at each voxel for DBM using the morphometric variables (subcortical surface displacement, cortical thickness, and gray/white matter tissue deformation) as the dependent variable and the ESS total score as the independent variable in iRBD patients and controls. In further analysis, we conducted between-group comparisons (iRBD-EDS, iRBD-nEDS, and controls) using general linear modeling, and the same morphometric measures as the dependent variable. Age, years of education, sex, self-reported RBD duration and MCI status were used as covariates in the models. Significance of results was assessed using the randomise procedure in FSL and nonparametric permutation tests (5000 permutations).³¹ A threshold-free cluster enhancement correction (TFCE; <http://www.neuro.uni-jena.de/tfce/>) was used to

avoid selecting an arbitrary threshold to decide cluster significance. Results were considered significant at $P < 0.05$ corrected for family-wise error (FWE).

RESULTS

Demographic, clinical and PSG features

Ten iRBD patients were excluded from the initial sample: six for clinical signs of parkinsonism or dementia, three for poor quality scans, one for not completing the ESS. This yielded a final sample of 49 iRBD patients, of whom 13 (27%) had EDS, 36 (73%) did not have EDS, and 19 were healthy controls. iRBD patients with EDS had longer self-reported RBD duration than iRBD patients without EDS. There were no other significant demographic or clinical differences between groups except for the expected difference in the ESS total score between iRBD patients with EDS versus those without EDS and controls.

[Insert Table 1 here]

Subcortical surface-based results

Regressions analysis

In iRBD patients, higher ESS total score was associated with surface contraction in the bilateral thalamus (right 79.1%; left 28.8%) and left putamen (29.9%) (Table 2 and Figure 1). In controls, higher ESS total score was associated with surface extension in the left pallidum (52.9%) and right accumbens (34.5%).

Between-group comparisons

iRBD patients with EDS showed surface contraction of the left putamen (1.6%) compared to patients without EDS, and in the bilateral thalamus (right 56.1%; left 4.2%), and putamen (right 56.1%; left 2.4%) compared to controls. In contrast, subcortical surface in iRBD patients without EDS was only contracted in the right pallidum (59.1%) compared to controls.

[Insert Table 2 here]

[Insert Figure 1 here]

Cortical surface-based results

Regression analysis

No significant correlations were found between cortical thickness and ESS total score in iRBD patients or controls.

Between-group comparisons

Patients with EDS did not significantly differ on cortical thickness from patients without EDS. However, patients with EDS and without EDS showed cortical thinning in the frontal and parietal regions compared to controls. (Details in Table 3)

DBM results

Regression analysis

No significant correlations were found between DBM tissue deformation and ESS total score in iRBD patients or controls.

Between-group comparisons

Patients with EDS did not significantly differ from patients without EDS, but they showed shrinkage of both thalamus, basal ganglia and insula, extending further to the frontal and temporal lobes, particularly in the left frontal lobe, compared to controls. Patients without EDS also showed shrinkage of frontal and parietal regions, including the left paracentral gyrus. (Details in Table 3)

[Insert Table 3 here]

DISCUSSION

Increasing evidence from studies in iRBD supports that these patients are affected by underlying synucleinopathy, and are in the prodromal stage of the disease.³² A recent study by our research group showed that prion-like spread and regional susceptibility, a model based on synucleinopathies, account for the brain atrophy observed in iRBD patients using structural MRI.³³ Brain atrophy in iRBD also correlates with motor and non-motor symptoms, which gives insight into the pathophysiology of synucleinopathies.^{33,34} However, the neural bases of EDS in iRBD still remain unknown. The goal of this study was to investigate the neural correlates of daytime sleepiness in iRBD. We found that the severity of daytime sleepiness in iRBD patients was associated with surface contraction in the bilateral thalamus and the left putamen. Moreover, patients with EDS had atrophy of the left putamen compared to patients without EDS based on surface-based analysis. We also found that iRBD patients with EDS had patterns of cortical abnormalities compared to controls that were not specific to EDS, since iRBD patients without EDS showed similar cortical abnormalities.

Our finding of an association between thalamic contraction and daytime sleepiness is in line with a large body of work supporting the role of the thalamus in the circuitry regulating the activating system.¹² Indeed, animal studies suggest that the thalamo-cortical network plays a role in sleep-wake control and receives projections from the lateral hypothalamus, a key region for maintenance of arousal.^{11,35} In synucleinopathies, the thalamus has also been associated to daytime sleepiness or disturbances in alertness. A recent study recruited early and levodopa-naïve PD patients and found that thalamic monoamine transporter availability was inversely correlated with the severity of EDS.³⁶ Increased dopaminergic function in the thalamus was found to mediate EDS in PD patients.³⁷ In DLB, fluctuations in level of arousal have been related to atrophy in the ventral-dorsal and pulvinar regions of the thalamus using vertex-based shape analyses.²⁰ Using a combination of diffusion imaging and magnetic resonance

spectroscopy, cognitive fluctuations in DLB patients were linked to subregions of the thalamus projecting to the prefrontal and parieto-occipital cortex. The duration and severity of the fluctuations were related to cholinergic imbalance and neuronal damage in the thalamus.³⁸ Cell loss has also been found in the cholinergic ascending reticular activating system in DLB patients reporting EDS.¹⁷ Taken together, our results in the prodromal stage of synucleinopathies are consistent with findings in PD patients and dementia, and highlight the thalamus as a key region for the presence of EDS in iRBD, through the thalamo-cortical network and its implication in the ascending reticular activating system.

The putamen is well-known for its implication in parkinsonism, due to degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra. Structural MRI analysis and other imaging techniques contributed valuable information about putamen and EDS pathophysiology in synucleinopathies. Regional hypertrophy in the striatum, including the putamen, were found in early stage PD patients with EDS compared to patients without EDS.¹⁸ Interestingly, dopaminergic striatal uptake using [123I]FP-CIT SPECT has been related to the severity of daytime sleepiness and predicted the development of EDS in PD patients.^{16,39} A recent study compared early stage PD patients with and without EDS and found a trend toward increased connectivity in the basal ganglia network in those with EDS.⁴⁰ In DLB, given that fluctuation of the level of alertness is dynamic by nature, some authors used electroencephalography (EEG) microstates to assess the fluctuations between states of wake and sleep.⁴¹ Using resting-state functional MRI, they found that loss of microstate dynamics was associated with less connectivity in the thalamus and basal ganglia network in DLB patients. These authors suggest that the thalamus and basal ganglia are central hub for the disturbance of arousal in DLB.⁴¹ EDS in synucleinopathies is related to basal ganglia network dysfunction and striatal shape deformation, which is in line with our results showing daytime sleepiness to be related to putamen contraction in the prodromal stage.

It remains unclear if the presence of EDS in iRBD patients is a risk factor for the development of parkinsonism. Two prospective studies support the hypothesis that EDS in iRBD patients predicts shorter time to phenoconversion and increased risk of developing PD.^{8,9} However, these results were not replicated in most recent large cohort studies of iRBD patients.^{2,30,42} Interestingly, iRBD patients who develop primary dementia show a higher prevalence of MCI and yet report marginally more daytime sleepiness at baseline ($p = 0.050$) compared to iRBD patients who develop parkinsonism first.² In that sense, the presence of EDS may reflect an increased risk for DLB, rather than parkinsonism. Studies in PD patients and the elderly population also showed that EDS is related to cognitive dysfunction and cognitive decline.⁴³⁻⁴⁶ Moreover, EDS increases with time and is associated with a more advanced stage of disease in PD and DLB.⁴⁷⁻⁴⁹ The presence of alpha-synuclein in regions associated to advanced stage (Braak stage 5-6) has also been related to EDS in PD patients.⁵⁰ Similarly, thalamic and striatal shape deformations have been identified as an independent predictor of dementia in PD patients with MCI.⁵¹ In previous work by our research group, abnormal shape contraction in the thalamus and putamen was found in iRBD patients with MCI compared to those without MCI and controls.²⁷ Therefore, the thalamic and putamen shape deformations found in iRBD patients with EDS may reflect the increased likelihood that these patients will develop dementia rather than parkinsonism. This hypothesis will need to be confirmed in further studies.

Our study has some limitations that should be considered when interpreting the results. First, we used a self-reported questionnaire to measure EDS, which is easy to use in clinical setting and neuroprotective trials. While the Multiple Sleep Latency test (MSLT) and the Maintenance of Wakefulness test were developed to measure excessive daytime sleepiness objectively,^{52,53} Johns pointed out some shortcomings of the former in terms of reliability. He argued that the ESS questionnaire provides the

most accurate assessment of EDS.⁵⁴ Second, we did not take into account patients' sleep quality, fatigue or apathy symptoms, which, while closely related, are independent from EDS.^{55,56}

In summary, we found that thalamic and putamen contraction are related to excessive daytime sleepiness in iRBD patients. Thalamo-cortical networks and the basal ganglia are important for sleep-wake regulation and their alterations in iRBD patients may be part of the etiology of daytime sleepiness. These findings in the prodromal stage of synucleinopathies concur with the EDS-related subcortical structures reported as key in more advanced stages of the disease. The presence of excessive daytime sleepiness in iRBD has also been related to the development of DLB. Therefore, the subcortical morphological changes reported in the present study may also reflect the vulnerability of iRBD patients with EDS to developing DLB or increased cognitive decline. Further longitudinal studies are needed to clarify this issue.

Acknowledgments

This work was supported by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), *Fonds de Recherche du Québec – Santé* (FRQ-S), and the W. Garfield Weston Foundation. SR reports a scholarship from the CIHR.

Disclosure Statements

PAB, SR, MG, and AP have no conflicts to disclose. RBP received personal compensation for travel, speaker fees, and consultation from Biotie, Biogen, Boehringer-Ingelheim, Roche, and Teva Neurosciences, and is funded by grants from the *Fonds de Recherche du Québec – Santé* (FRQ-S), the Michael J. Fox Foundation, the W. Garfield Weston Foundation, and the Canadian Institutes of Health

Research (CIHR). JM received research funding from the CIHR, Parkinson Canada, and the W. Garfield Weston Foundation, as well as personal compensation for consultancy services from Servier, Merck, and Valeant Pharmaceutical. He holds a Canada Research Chair in Sleep Medicine. JC received research funding from the CIHR, the Natural Sciences and Engineering Research Council, and FRQ-S. OM received funding from the CIHR [MOP-126 017 (PI) and MOP-110 962 (Co-I)] and the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada [RPGIN 21374 (PI)]. He holds a Canada Research Chair in Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease and the Tourmaline Oil Chair in Parkinson's disease. JFG received research funding from the CIHR [MOP-84 482 (PI), MOP-62 955 (Co-PI), MOP-93 802 (Co-PI), MOP-191 058 (Co-I), MOP-123 294 (Co-I), and a New Investigator Salary Award], Parkinson Canada, the W. Garfield Weston Foundation, and FRQ-S (*Chercheur boursier* junior I and II award, and 11 834 [PI]). He holds a Canada Research Chair in Cognitive Decline in Pathological Aging.

References

1. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*. 2019;142(3):744-759. doi:10.1093/brain/awz030
3. Miglis MG, Adler CH, Antelmi E, et al. Biomarkers of conversion to α -synucleinopathy in isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. *Lancet Neurol*. 2021;20(8):671-684. doi:10.1016/S1474-4422(21)00176-9
4. Shen Y, Huang JY, Li J, Liu CF. Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease: Clinical Implications and Management. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(8):974-981. doi:10.4103/0366-6999.229889
5. Boeve A, Ferman TJ, Aakre J, et al. Excessive Daytime Sleepiness in Major Dementia Syndromes. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2019;34(4):261-264. doi:10.1177/1533317519828046
6. Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology*. 2005;65(9):1442-1446. doi:10.1212/01.wnl.0000183056.89590.0d
7. Gao J, Huang X, Park Y, et al. Daytime Napping, Nighttime Sleeping, and Parkinson Disease. *Am J Epidemiol*. 2011;173(9):1032-1038. doi:10.1093/aje/kwq478
8. Arnulf I, Neutel D, Herlin B, et al. Sleepiness in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder and Parkinson Disease. *Sleep*. 2015;38(10):1529-1535. doi:10.5665/sleep.5040
9. Zhou J, Zhang J, Lam SP, et al. Excessive Daytime Sleepiness Predicts Neurodegeneration in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*. 2017;21(9):1432-1438. doi:10.1093/sleep/zsx041
10. Grady FS, Boes AD, Geerling JC. A Century Searching for the Neurons Necessary for Wakefulness. *Front Neurosci*. 2022;16. doi:10.3389/FNINS.2022.930514
11. Gent TC, Bassetti C LA, Adamantidis AR. Sleep-wake control and the thalamus. *Curr Opin Neurobiol*. 2018;52:188-197. doi:10.1016/j.conb.2018.08.002
12. Ren S, Wang Y, Yue F, et al. The paraventricular thalamus is a critical thalamic area for wakefulness. *Science* (80-). 2018;362(6413):429-434. doi:10.1126/SCIENCE.AAT2512/SUPPL_FILE/AAT2512S1.MOV
13. Kato S, Watanabe H, Senda J, et al. Widespread cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with excessive daytime sleepiness. *J Neurol*. 2012;259(2):318-326. doi:10.1007/s00415-011-6187-6

14. Gama RL, Távora DG, Bomfim RC, Silva CE, de Bruin VM, de Bruin PFC. Sleep disturbances and brain MRI morphometry in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy – a comparative study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(4):275-279. doi:10.1016/j.parkreldis.2010.01.002
15. Chondrogiorgi M, Tzarouchi LC, Zikou AK, et al. Multimodal imaging evaluation of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 2016;126(5):422-428. doi:10.3109/00207454.2015.1023437
16. Yousaf T, Pagano G, Niccolini F, Politis M. Excessive daytime sleepiness may be associated with caudate denervation in Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2018;387:220-227. doi:10.1016/j.jns.2018.02.032
17. Kasanuki K, Ferman TJ, Murray ME, et al. Daytime sleepiness in dementia with Lewy bodies is associated with neuronal depletion of the nucleus basalis of Meynert. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;50:99-103. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.02.003
18. Gong L, Li H, Yang D, et al. Striatum Shape Hypertrophy in Early Stage Parkinson's Disease With Excessive Daytime Sleepiness. *Front Neurosci.* 2020;13. doi:10.3389/fnins.2019.01353
19. Matar E, Shine JM, Halliday GM, Lewis SJG. Cognitive fluctuations in Lewy body dementia: Towards a pathophysiological framework. *Brain.* 2020;143(1):31-46. doi:10.1093/brain/awz311
20. Watson R, Colloby SJ, Blamire AM, Wesnes KA, Wood J, O'Brien JT. Does attentional dysfunction and thalamic atrophy predict decline in dementia with Lewy bodies? *Park Relat Disord.* 2017;45:69-74. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.10.006
21. Montplaisir J, Gagnon J, Fantini M. Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord.* 2010;25(13):2044-2051. doi:10.1002/mds.23257
22. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition Highlights and Modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387-1394. doi:10.1378/chest.14-0970
23. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-1601. doi:10.1002/mds.26424
24. McKeith IG. Clinical Diagnostic Criteria for Dementia with Lewy Bodies. *Dement with Lewy Bodies.* 2017;59-71. doi:10.1007/978-4-431-55948-1_5
25. Kerschbaum HH, Singh SK, Hermann A. Lymphoid tissue in the kidney of the musk shrew, *Suncus murinus*. *Tissue Cell.* 1995;27(4):421-424. doi:10.1016/S0040-8166(95)80062-X
26. Bourgouin P-A, Rahayel S, Gaubert M, et al. Gray matter substrates of depressive and anxiety symptoms in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord.* December 2018. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.12.020

27. Rahayel S, Postuma RB, Montplaisir J, et al. Cortical and subcortical gray matter bases of cognitive deficits in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2018;90(20):e1759-e1770. doi:10.1212/WNL.0000000000005523
28. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545. doi:10.1093/sleep/14.6.540
29. Högl B, Arnulf I, Comella C, et al. Scales to Assess Sleep Impairment in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. *Mov Disord*. 2010;25(16):2704-2716. doi:10.1002/mds.23190
30. Postuma RB, Gagnon J-F, Pelletier A, Montplaisir JY. Insomnia and somnolence in idiopathic RBD: a prospective cohort study. *npj Park Dis*. 2017;3(1):9. doi:10.1038/s41531-017-0011-7
31. Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage*. 2014;92:381-397. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.01.060
32. Arnaldi D, Mattioli P. Brain atrophy in idiopathic REM sleep behaviour disorder is a sign of incipient synucleinopathy. *Brain*. 2022;145(9):2949-2951. doi:10.1093/BRAIN/AWAC242
33. Rahayel S, Tremblay C, Vo A, et al. Brain atrophy in prodromal synucleinopathy is shaped by structural connectivity and gene expression. *Brain*. 2022;145(9):3162-3178. doi:10.1093/brain/awac187
34. Campabadal A, Segura B, Junque C, Iranzo A. Structural and functional magnetic resonance imaging in isolated REM sleep behavior disorder: A systematic review of studies using neuroimaging software. *Sleep Med Rev*. 2021;59. doi:10.1016/j.smrv.2021.101495
35. Herrera CG, Cadavieco MC, Jegó S, Ponomarenko A, Korotkova T, Adamantidis A. Hypothalamic feedforward inhibition of thalamocortical network controls arousal and consciousness. *Nat Neurosci*. 2016;19(2):290-298. doi:10.1038/nn.4209
36. Yoo SW, Oh YS, Ryu DW, Lee KS, Lyoo CH, Kim JS. Low thalamic monoamine transporter availability is related to excessive daytime sleepiness in early Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2020;41(5):1081-1087. doi:10.1007/s10072-019-04206-6
37. Yousaf T, Pagano G, Niccolini F, Politis M. Increased dopaminergic function in the thalamus is associated with excessive daytime sleepiness. *Sleep Med*. 2017;0(0). doi:10.1016/j.sleep.2017.11.1137
38. Delli Pizzi S, Franciotti R, Taylor JP, et al. Thalamic involvement in fluctuating cognition in dementia with lewy bodies: Magnetic resonance evidences. *Cereb Cortex*. 2015;25(10):3682-3689. doi:10.1093/cercor/bhu220
39. Happe S, Baier PC, Helmschmied K, Meller J, Tatsch K, Paulus W. Association of daytime sleepiness with nigrostriatal dopaminergic degeneration in early Parkinson's disease. *J Neurol*. 2007;254(8):1037-1043. doi:10.1007/s00415-006-0483-6

40. Ooi LQR, Wen M-C, Ng SY-E, et al. Increased Activation of Default Mode Network in Early Parkinson's With Excessive Daytime Sleepiness. *Front Neurosci.* 2019;13. doi:10.3389/fnins.2019.01334
41. Schumacher J, Peraza LR, Firbank M, et al. Dysfunctional brain dynamics and their origin in Lewy body dementia. *Brain.* 2019;142(6):1767-1782. doi:10.1093/brain/awz069
42. Iranzo A, Serradell M, Santamaria J. Excessive Daytime Sleepiness Does Not Predict Neurodegeneration in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep.* 2017;40(12). doi:10.1093/sleep/zsx161
43. Jaussent I, Bouyer J, Ancelin ML, et al. Excessive sleepiness is predictive of cognitive decline in the elderly. *Sleep.* 2012;35(9):1201-1207. doi:10.5665/SLEEP.2070
44. Maggi G, Trojano L, Barone P, Santangelo G. Sleep Disorders and Cognitive Dysfunctions in Parkinson's Disease: A Meta-Analytic Study. *Neuropsychol Rev* 2021 314. 2021;31(4):643-682. doi:10.1007/S11065-020-09473-1
45. Nakakubo S, Doi T, Makizako H, et al. Sleep condition and cognitive decline in Japanese community-dwelling older people: Data from a 4-year longitudinal study. *J Sleep Res.* 2019;28(4):e12803. doi:10.1111/jsr.12803
46. Smagula SF, Jia Y, Chang CCH, Cohen A, Ganguli M. Trajectories of daytime sleepiness and their associations with dementia incidence. *J Sleep Res.* 2020;29(6):e12952. doi:10.1111/JSR.12952
47. 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. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22(6):529-535. doi:10.1002/gps.1709
48. Tholfsen L, Larsen J, Tysnes O, Gjerstad M. Excessive daytime sleepiness in early Parkinson's disease: a 5year follow-up. *Sleep Med.* 2013;14:e19. doi:10.1016/j.sleep.2013.11.010
49. Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. Course and risk factors for excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;24:34-40. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.01.020
50. Abbott RD, Ross GW, Duda JE, et al. Excessive daytime sleepiness and topographic expansion of Lewy pathology. *Neurology.* 2019;93(15):e1425-e1432. doi:10.1212/WNL.0000000000008241
51. Chung SJ, Shin J-H, Cho KH, et al. Subcortical shape analysis of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2017;32(10):1447-1456. doi:10.1002/mds.27106
52. Carskadon MA. Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): A Standard Measure of Sleepiness. *Sleep.* 1986;9(4):519-524. doi:10.1093/sleep/9.4.519

53. Doghramji K, Mitler MM, Sangal RB, et al. A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;103(5):554-562. doi:10.1016/S0013-4694(97)00010-2
54. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: Failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res*. 2000;9(1):5-11. doi:10.1046/j.1365-2869.2000.00177.x
55. Höglund A, Broman JE, Pålhagen S, Fredrikson S, Hagell P. Is excessive daytime sleepiness a separate manifestation in Parkinson's disease? *Acta Neurol Scand*. 2015;132(2):97-104. doi:10.1111/ANE.12378
56. Skorvanek M, Gdovinova Z, Rosenberger J, et al. The associations between fatigue, apathy, and depression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(2):80-87. doi:10.1111/ane.12282

Tableau 5.1 Demographic and clinical characteristics

Variables	iRBD (N=49)	iRBD-EDS (N=13)	iRBD-nEDS (N=36)	Controls (N=19)	p value
Age, yrs	65.71 ± 6.53	66.62 ± 7.39	65.38 ± 6.27	60.75 ± 10.67	.07
Men, n (%)	38 (77.6)	11 (84.6)	27 (75)	13 (68.4)	.55 ^e
Education, yrs	13.45 ± 3.65	12.15 ± 3.26	13.92 ± 3.71	14.95 ± 3.91	.12
Handedness (% of right handed)	100	100	97	100	.54 ^e
Duration of RBD (diagnosis)	1.31 ± 1.78	1.79 ± 2.53	1.13 ± 1.42	-	.71 ^d
Duration of RBD (subjective)	12.29 ± 12.23	17.38 ± 14.59	10.31 ± 10.81	-	.04 ^{a,d}
UPDRS-III	4.16 ± 3.71	4.88 ± 3.41	3.90 ± 3.82	-	.24 ^d
BDI-II	9.00±7.25	9.04±7.36	8.98±7.33	2.73±2.71	.004 ^{c,d}
BAI	7.64±6.84	8.54±7.59	7.28±6.61	1.38±1.96	.001 ^{c,d}
MoCA	26.00 ± 2.83	26.23 ± 3.06	25.91 ± 2.78	-	.51 ^d
ESS	7.80 ± 4.68	13.77 ± 3.06	5.64 ± 2.97	5.84 ± 2.39	<0.001 ^b
MCI, n (%)	15 (30.6)	5 (38.5)	10 (27.8)	-	.47 ^e
Use of clonazepam, n (%)	12 (24.5)	3 (23.1)	9 (25.0)	-	.89 ^e
Use of antidepressant, n (%)	11 (22.4)	5 (38.5)	6 (16.7)	-	.11 ^e
Prevalence with AHI > 20, n (%)	7 (14.3)	2 (15.4)	5 (13.9)	-	.95 ^e

iRBD = isolated rapid eye movement sleep behavior disorder; iRBD-EDS = iRBD with excessive daytime sleepiness; iRBD-nEDS = RBD without EDS; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III; ESS = Epworth Sleepiness Scale; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; MCI = Mild cognitive impairment; AHI = Apnea-Hypopnea index.

^aiRBD-EDS > iRBD-nEDS.

^biRBD-EDS > iRBD-nEDS, controls.

^ciRBD-EDS, iRBD-nEDS > controls

^dMann-Whitney *U* tests.

^ePearson chi-square tests.

Tableau 5.2 Subcortical surface-based results

	Region	% of surface
Correlations with ESS total scores		
<i>iRBD</i>		
Negative correlations	R Thalamus	79.1
	L Thalamus	28.8
	L Putamen	29.9
Positive correlations	-	-
<i>Controls</i>		
Negative correlations	-	-
Positive correlations	L Pallidum	52.9
	R Accumbens	34.5
Group comparisons		
iRBD-nEDS > iRBD-EDS	L Putamen	1.6
iRBD-nEDS < iRBD-EDS	-	-
Controls > iRBD-EDS	R Thalamus	56.1
	L Thalamus	4.2
	R Putamen	48.3
	L Putamen	2.4
Controls < iRBD-EDS	-	-
Controls > iRBD-nEDS	R Pallidum	59.1
Controls < iRBD-nEDS	-	-

iRBD = isolated rapid eye movement sleep behavior disorder; iRBD-EDS = iRBD with excessive daytime sleepiness; iRBD-nEDS = iRBD without EDS; L = left; R = right.

Age, gender, education, self-reported RBD duration, and MCI status were used as covariates.

Results are significant at Threshold free-cluster enhancement (TFCE) Family-wise error (FWE) $p < 0.05$.

Tableau 5.3 Results of cortical thickness and deformation-based morphometry

Region with abnormalities	Hemisphere	Cluster size	MNI coordinates			p-value
			x	y	z	
Cortical thickness						
<i>iRBD-EDS < controls</i>						
Medial orbitofrontal	R	4750	9	66	-8	0.007
Inferior parietal	R	1957	38	-52	39	0.019
Superior orbitofrontal gyrus	L	223	-14	37	-24	0.040
<i>iRBD-nEDS < controls</i>						
Middle orbitofrontal	R	5717	35	58	-7	0.008
Left fusiform gyrus	L	124	-29	-5	-36	0.047
DBM						
<i>iRBD-EDS < controls</i>						
Middle orbitofrontal gyrus	L	24240	-22	57	-10	0.002
Insula	R	12531	39	-9	09	0.020
Inferior temporal gyrus	L	352	-46	-14	-44	0.034
Precentral gyrus	L	1190	-22	-10	48	0.036
Angular gyrus	L	637	-57	-52	33	0.039
Superior frontal gyrus	R	575	21	32	27	0.043
<i>iRBD-nEDS < controls</i>						
Middle cingulum	L	120319	-10	-24	50	0.001

DBM = deformation-based morphometry; iRBD = isolated rapid eye movement sleep behavior disorder; iRBD-EDS = iRBD with excessive daytime sleepiness; iRBD-nEDS = iRBD without EDS; L = left; R = right.

Age, gender, education, self-reported RBD duration, and MCI status were used as covariates.

Results are significant at Threshold free-cluster enhancement (TFCE) Family-wise error (FWE) $p < 0.05$.

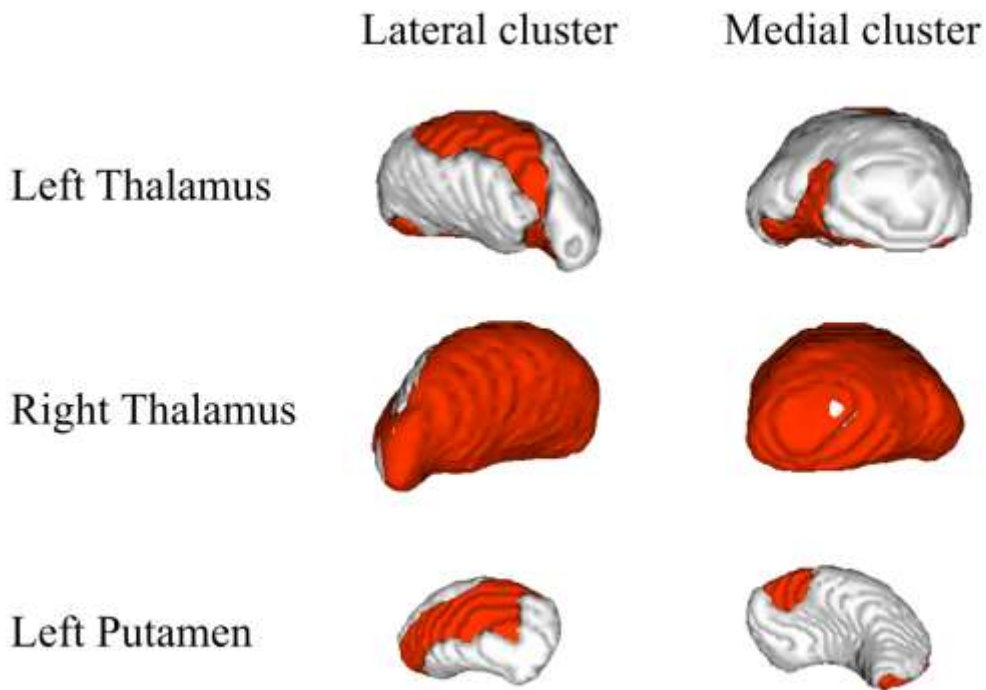


Figure 5.1 Subcortical shape contractions are associated with higher excessive daytime sleepiness in iRBD patients

Age, gender, education, self-reported RBD duration, and MCI status were used as covariates. The clusters in red represent abnormal shape displacement toward the inside in both thalami and the left putamen.

The cluster threshold used was TFCE $p < 0.05$ corrected for FWE.

CHAPITRE 6

DISCUSSION GÉNÉRALE

L'objectif général de cette thèse était de mieux comprendre la pathophysiologie en lien avec la symptomatologie anxio-dépressive et la somnolence diurne chez les patients ayant un TCSPi. Dans le premier article publié en 2019, nous avons effectué une recension de la littérature sur la neuroimagerie dans le TCSPi. Par la suite, la première étude empirique de cette thèse visait plus spécifiquement à examiner les anomalies du volume de matière grise en lien avec la sévérité des symptômes dépressifs et anxieux dans le TCSPi. La deuxième étude empirique visait, quant à elle, à investiguer les anomalies morphologiques, que ce soit au niveau de l'épaisseur corticale ou de l'aire de surface des structures corticales et sous-corticales, en lien avec la sévérité de la somnolence diurne dans le TCSPi.

6.1 Les symptômes dépressifs dans le TCSPi

La dépression toucherait une proportion importante, soit environ 30%, des patients ayant un TCSPi (Chiu et al., 2021; Postuma et al., 2019). Dans l'étude 1 de cette thèse, près de 24% des patients avec un TCSPi atteignaient un seuil cliniquement significatif de symptômes dépressifs à l'échelle du BDI-II (score total > 13), et ce chiffre augmentait à 37% en incluant les patients traités avec un antidépresseur et qui n'atteignaient pas le seuil critique au BDI-II. Notre étude concorde ainsi avec la prévalence de symptômes dépressifs rapportée dans d'autres cohortes de patients ayant un TCSPi, une MP ou une DCL (Chiu et al., 2021; Cong et al., 2022; Kuring et al., 2018; Postuma et al., 2019).

Le premier objectif de l'étude 1 consistait à identifier les anomalies de volume de matière grise associées aux symptômes dépressifs chez les patients ayant un TCSPi. Nos résultats montrent que les patients ayant un TCSPi et des symptômes dépressifs cliniquement significatifs présentaient une diminution des volumes de matière grise en comparaison avec les patients ayant un TCSPi sans symptôme dépressif. Les structures identifiées comprenaient le noyau caudé droit, les régions corticales frontales (gyrus inférieur frontal gauche) et pariéto-occipitales (les régions adjacentes aux scissures calcarines dont le cunéus, le gyrus post-central gauche et le gyrus supramarginal droit). La sévérité des symptômes dépressifs au BDI-II dans l'ensemble du groupe TCSPi était également associée à une diminution des volumes de matière grise au niveau du noyau caudé droit et des régions pariéto-occipitales corticales. Il s'agit de la première étude rapportant des patrons d'anomalies de la matière grise liées à la dépression dans le TCSPi.

La majorité des patients ayant un TCSPi développeront ultimement une MP ou une DCL, ce qui fait du TCSPi un stade prodromal des synucléinopathies (Howell & Schenck, 2015). Dans la MP, un épisode de dépression majeure ou la présence excessive de symptômes dépressifs est rapporté par près de 38% des patients (Cong et al., 2022). Toutefois, les résultats obtenus dans notre étude divergent des principaux résultats rapportés chez les patients ayant une MP où la dépression est associée à des anomalies des volumes de la matière grise dans les régions limbiques (amygdale, hippocampe) et frontales (Chagas et al., 2017; Goto et al., 2018; Huang et al., 2016; X. Ma et al., 2018; Thobois et al., 2017; Trnka et al., 2018; Zanigni et al., 2017). Les résultats de notre étude dans le TCSPi suggèrent plutôt une atrophie au niveau du noyau caudé droit et des régions cérébrales postérieures. Ces résultats suggèrent une pathophysiologie distincte pour les symptômes dépressifs chez ces deux populations. Plusieurs facteurs peuvent potentiellement expliquer ces profils distincts. Premièrement, les patients ayant un TCSPi se distinguent de ceux ayant une MP par une sévérité moindre et une distribution topographie différente de la neurodégénérescence (Hawkes et al., 2007; Pyatigorskaya et al., 2021). De plus, une proportion non-négligeable des patients ayant un TCSPi développeront une DCL, ce qui pourrait par ailleurs expliquer un profil de neurodégénérescence distinct. Toutefois, aucune étude n'a à ce jour été menée concernant les anomalies de la matière grise liées aux symptômes dépressifs dans la DCL. Deuxièmement, les défis de composer avec les symptômes moteurs et non-moteurs de la MP a un impact majeur sur la qualité de vie des patients, et des facteurs psychologiques, tels que le support social, les capacités d'adaptation, l'identification et les pensées autour de la maladie jouent un rôle dans le développement des symptômes dépressifs dans la MP (Garlovsky et al., 2016; Navarta-Sánchez et al., 2016). Les anomalies de la matière grise rapportée dans la MP pourraient ainsi représenter, en partie, une vulnérabilité au plan psychologique face à la dépression. Ainsi, des facteurs biologiques et psychosociaux différents pourraient expliquer les anomalies cérébrales distinctes en lien avec la sévérité des symptômes dépressifs dans le TCSPi et la MP. Afin de mieux comprendre l'implication des régions identifiées dans le TCSPi, nous nous sommes donc intéressés à la littérature chez d'autres populations atteintes de dépression.

6.1.1 Le noyau caudé et la dépression dans le TCSPi

L'anhédonie représente un critère central dans la dépression, et se définit par une réduction de la capacité à éprouver du plaisir (American Psychiatric Association, 2013). Afin d'éprouver du plaisir, plusieurs étapes seraient nécessaires : 1) l'association entre un but et une récompense, 2) l'évaluation du coût-bénéfice des efforts à fournir pour obtenir la récompense (si la valeur de la récompense excède

les efforts demandés, on retrouve alors une motivation à se mettre en action), 3) la planification et la mise en action de comportements dans l'objectif d'atteindre le but fixé (la récompense espérée), et 4) lorsque le but est atteint, la phase de consommation de la récompense où se retrouve l'expérience du plaisir associé au but (Rizvi et al., 2016). Ce processus de la récompense se retrouve altéré dans la dépression majeure, ce qui expliquerait, au moins partiellement, la présence d'anhédonie (Eshel & Roiser, 2010; Luking et al., 2016; Rupprechter et al., 2018). Les noyaux gris centraux, incluant le noyau caudé, jouent un rôle dans le système de la récompense, qui est important pour éprouver du plaisir et ressentir une motivation à passer à l'action, ainsi que pour se mobiliser et planifier les comportements en conséquence (Grahn et al., 2008; Schultz, 2016). Le noyau caudé est reconnu comme contribuant aux symptômes d'anhédonie dans la dépression majeure à travers son implication dans le système dopaminergique, au niveau de la voie nigrostriée, et ses projections fronto-striatales (Der-Avakian & Markou, 2012; Gorwood, 2008; B. J. Li et al., 2018). En effet, cette région du striatum et la voie dopaminergique nigrostriée seraient spécifiquement impliquées au niveau de la consolidation de la mémoire des renforcements et le maintien voire la facilitation de comportements visant la recherche de plaisir, ce qui est primordiale pour toute forme de motivation à faire des efforts et passer à l'action (Freed, 2022; Trotzke et al., 2021; Wise, 2009).

De façon intéressante, nous avons trouvé que l'atrophie de la région ventrale du noyau caudé gauche et droit était associée à davantage de symptômes dépressifs dans le TCSPi. Par conséquent, nous estimons que la diminution des volumes de matière grise dans que nous avons observé dans le noyau caudé pourrait être associée à un déficit au niveau du système dopaminergique nigrostrié. Ceci pourrait avoir un impact significatif sur le processus de la récompense, dont la motivation à faire des efforts et se mobiliser afin d'éprouver du plaisir, chez nos patients ayant un TCSPi. De plus amples études seront nécessaires afin de mieux comprendre cette association. Toutefois, il est probable que ces facteurs expliquent que la diminution des volumes de matière grise dans les noyaux caudés soit associée à davantage de symptômes dépressifs, dont l'anhédonie, dans la population à l'étude.

6.1.2 Les régions cérébrales postérieures et la dépression dans le TCSPi

Nos résultats montrent aussi une diminution significative des volumes de matière grise dans le cunéus et la région adjacente à la scissure calcarine en lien avec la sévérité des symptômes dépressifs dans le TCSPi. Les régions cérébrales postérieures, notamment les aires visuelles et le cunéus, n'étaient initialement pas inclus dans les premiers modèles neurobiologiques sur la dépression. Des études

récentes laissent toutefois croire qu'ils pourraient y avoir un lien entre la dépression et des différences morphologiques au niveau des régions occipitales. En effet, la sévérité des symptômes dépressifs augmente l'asymétrie de l'épaisseur corticale entre les aires visuelles primaires, spécifiquement au niveau du cunéus (Dotson et al., 2022). De plus, certains auteurs conçoivent la dépression comme un trouble perceptif avec une altération au niveau du traitement de l'information visuelle, notamment dans la vitesse et la justesse de la reconnaissance des expressions faciales, qui se résorbe partiellement suite à la prise d'un antidépresseur (Fitzgerald, 2013). Ces altérations dans les régions occipitales seraient plus fréquentes chez les patients ayant un historique au long cours de dépression, étant moins susceptibles de bénéficier d'un traitement pharmacologique et chez les hommes particulièrement (Ancelin et al., 2019; Dotson et al., 2022; Runia et al., 2022). Dans la MP, une étude récente a examiné la connectivité fonctionnelle du striatum ventrale avec les autres régions cérébrales. Les auteurs de cette étude ont rapporté une corrélation positive entre la sévérité des symptômes dépressifs et la connectivité du noyau caudé ventral gauche avec les régions occipitales médianes gauche, ce qui pourrait représenter un mécanisme compensatoire dans la dépression de la MP (H. Wang et al., 2022). Une seconde étude utilisant l'imagerie fonctionnelle a montré que les patients déprimés ayant une MP présentaient une altération de la connectivité fonctionnelle interhémisphérique dans les régions adjacentes à la scissure calcarine (Y. Zhu et al., 2016). Ces résultats concordent de façon intéressante avec les atrophies péricalcarines mises en évidence dans notre étude.

D'autre part, le cunéus présente plusieurs projections vers le précunéus, une région importante dans le réseau du mode par défaut. Ce réseau neuronal représente un ensemble de régions étant activé en l'absence de tâche. Ce réseau joue un rôle au niveau de la pensée centrée sur soi, sur les autres et autobiographiques (Yeshurun et al., 2021). Dans la dépression majeure, le réseau du mode par défaut serait particulièrement actif, ce qui serait lié aux ruminations et aux idées dévalorisantes typiquement retrouvées chez les patients déprimés (H. X. Zhou et al., 2020). Les atteintes du cunéus observées chez les patients ayant un TCSPi et des symptômes dépressifs pourraient ainsi avoir un impact par son implication dans le réseau du mode par défaut. En ce sens, le cunéus jouerait un rôle dans la récupération de mémoire épisodique et dans la conception de soi, et a été démontré comme ayant une activation anormale dans la dépression majeure (Groves et al., 2018; Q. Luo et al., 2022). De plus, ces aires visuelles sont également connectées au lobe orbitofrontal par le *inferior frontal occipital fasciculus*, des fibres de matière blanche qui sont altérées dans la dépression majeure et chez des patients ayant une MP (Palejwala et al., 2021; Q. Shen et al., 2022). Par conséquent, les liens entre les symptômes

dépressif et les anomalies de la matière grise observées au niveau du cunéus et de la scissure calcarine pourrait être expliquée par l'implication de ces régions dans divers processus cognitifs affectés dans la dépression (traitement des stimuli visuels dont les expressions des émotions faciales, ruminations, perceptions de soi et des autres, mémoire épisodique) et par les projections de ces régions vers des réseaux neuronaux clés dans la dépression, soit le réseau du mode par défaut ou les fibres de matière blanche fronto-occipitales.

Dans notre étude, la région postcentrale (cortex somatosensoriel) était également atrophiée chez les patients avec des symptômes dépressifs. Le gyrus postcentral n'est pas uniquement impliqué dans le traitement des informations sensorielles, mais aussi dans les processus émotionnels, notamment la reconnaissance des états émotionnels liés aux sensations physiologiques dans le corps (Q. Luo et al., 2022). Une activation plus importante à l'IRMf a été rapportée au niveau du cortex somatosensoriel lors d'une tâche visant à porter attention à son vécu émotionnel (Straube & Miltner, 2011). En ce sens, des altérations de l'activité du gyrus postcentral ont également été identifiées chez des patients souffrant de dépression (Shan et al., 2021). Il est ainsi envisageable que la diminution des volumes de matière grise chez nos patients rapportant des symptômes dépressifs ait un impact au niveau du processus émotionnel, et ultimement la régulation des émotions.

6.1.3 Autres régions d'intérêts dans la dépression du TCSPi

Lors des analyses de comparaisons de groupe, les patients ayant un TCSPi avec des symptômes dépressifs avaient de plus faibles volumes de matière grise au niveau du gyrus supramarginal droit et du gyrus frontal inférieur gauche comparativement aux patients ayant un TCSPi en absence de symptômes dépressifs. Ces régions ne corrélaient toutefois pas avec la sévérité des symptômes dépressifs au BDI-II. Le gyrus supramarginal droit se retrouve à être activé dans des tâches où il est nécessaire de faire preuve d'empathie, et surpasser les biais égocentriques au niveau de nos perceptions et émotions dans les contextes sociaux (Riva et al., 2022; Silani et al., 2013). Il a été montré que les individus souffrant de dépression présentent une rigidité cognitive et des difficultés à générer des points de vue positifs sur soi. Ces difficultés sont conceptualisées comme une incapacité à surpasser son propre égocentrisme avec des lacunes notamment au niveau de l'empathie et de la théorie de l'esprit (Erle et al., 2019). La diminution des volumes du supramarginal droit observée dans notre étude pourrait ainsi être associée à des déficits au niveau de l'empathie et amener davantage de biais égocentriques ce qui contribuerait aux symptômes dépressifs.

D'autre part, le gyrus frontal inférieur, se situant dans la région ventro-latérale du cortex préfrontal, est une région importante pour la régulation émotionnelle et qui est perturbée dans la dépression majeure (Etkin et al., 2015; Pizzagalli & Roberts, 2021). Cette région serait activée notamment lors des tâches visant à réévaluer une situation de façon plus positive et constructive (Cheng et al., 2022). Cet aspect permet notamment la régulation des émotions par la réévaluation cognitive de notre interprétation initiale d'une situation chargée émotionnellement. Dans la dépression, les patients parviennent difficilement à réguler leurs émotions, ayant plutôt une propension à ruminer et avoir un biais pour interpréter négativement une situation donnée (Joormann & Stanton, 2016). Ces difficultés à nuancer sa perception sur une situation seraient rattachées à une diminution de l'activité du cortex préfrontal ventrolatéral chez les patients déprimés (Zilverstand et al., 2017). Suite à un entraînement visant à augmenter la capacité des patients à réévaluer les situations jugées négatives et ayant un impact positif sur les symptômes dépressifs, l'activité du cortex préfrontal ventrolatéral gauche se voyait augmentée. Cette hausse de l'activité cérébrale était également associée à l'augmentation de l'usage de stratégie de réévaluation cognitive des situations (Keller et al., 2021). Ces résultats suggèrent que la diminution des volumes de matière grise au niveau du gyrus frontal inférieur gauche chez nos patients pourrait avoir un impact sur les capacités à faire preuve de flexibilité cognitive dans l'interprétation des situations et ainsi contribuer aux symptômes dépressifs.

6.2 Les symptômes anxieux dans le TCSPi

Bien que peu étudié dans le TCSPi, des travaux suggèrent que les patients ayant un TCSPi sont plus à risque d'avoir des symptômes anxieux en comparaison avec la population âgée générale (Barber et al., 2017). De plus, la présence d'un trouble anxieux serait un symptôme prodromal de la MP selon d'autres études (Abou Kassm et al., 2021; Assogna et al., 2021; C. H. Lin et al., 2015). Dans l'étude 1, 35% de l'échantillon présentait une anxiété atteignant un seuil cliniquement significatif sur le BAI (score total > 9). La prévalence des symptômes anxieux dans notre étude est plus élevée que celle rapportée par Chui et al. (2021) qui se situait à environ 15%, tel que rapporté avec l'*Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Toutefois, elle se compare à la prévalence rapportée dans la MP et la DCL qui touche de 30% à 45% des individus (Broen et al., 2016; Wyman-Chick et al., 2022). Les questionnaires utilisés pour détecter la présence et la sévérité des symptômes anxieux dans le TCSPi semblent avoir un impact sur la prévalence rapportée dans les études.

Nos résultats montrent que les patients ayant un TCSPi et des symptômes anxieux présentent une diminution des volumes de matière grise au niveau de l'amygdale gauche et de l'hippocampe gauche en comparaison avec les patients ayant un TCSP en absence de symptômes anxieux. La sévérité de l'anxiété au BAI était également associée à une diminution plus importante des volumes de matière grise au niveau de l'amygdale gauche. Il s'agit de la première étude rapportant des anomalies de la matière grise en lien avec l'anxiété dans le TCSPi.

6.2.1 L'amygdale et les symptômes anxieux dans le TCSPi

L'amygdale est un noyau central dans le circuit de la peur, recevant des afférences du thalamus pour les stimuli sensoriels, et projetant sur le striatum (réponse comportementale) et l'hypothalamus et le bed stria terminalis (réponses physiologiques associées à la peur); il est également inhibé par des afférences corticales et frontales amenant la régulation cognitive des réponses de peur (Janak & Tye, 2015). Nos résultats concordent avec des études dans la MP rapportant des anomalies de la forme et du volume de l'amygdale en fonction de la sévérité des symptômes anxieux (Carey et al., 2020; Vriend et al., 2016). Toutefois, ces résultats n'ont pas été reproduits par d'autres études, celles-ci rapportant plutôt que les symptômes anxieux étaient associés à une diminution des volumes de matière grise dans le réseau du mode par défaut dans la MP (Carey et al., 2020; Tinaz et al., 2011; Wee et al., 2016). Wee et al. (2016) ont expliqué cette divergence par l'ajout des symptômes dépressifs comme covariable dans leurs analyses statistiques. Dans notre étude, lorsqu'on contrôle pour les symptômes dépressifs rapportés au BDI-II, les volumes de matière grise de l'amygdale ne corrélaient plus de façon significative avec la sévérité des symptômes anxieux. Ceci suggère que la diminution des volumes de l'amygdale ne représente pas un patron spécifique aux symptômes anxieux autant dans le TCSPi que dans la MP. Aucune étude n'a été menée concernant les anomalies de la matière grise liées aux symptômes anxieux dans la DCL. Dans les troubles anxieux chez la population âgée, les différences structurelles au niveau de l'amygdale n'ont pas encore été démontrées, ce qui laisse croire que ces atteintes structurelles pourraient être spécifiques aux synucléinopathies (Andreescu et al., 2017; Serra-Blasco et al., 2021).

Ces résultats mettent en lumière la covariance importante qu'on retrouve entre les symptômes anxieux et dépressifs dans la littérature, bien qu'ils s'agissent de deux concepts distincts (Eysenck & Fajkowska, 2017). En ce sens, dans notre étude, 50% des patients ayant un TCSPi et une anxiété cliniquement significative avaient également des symptômes dépressifs cliniquement significatifs. Le score au BAI corrélait également de façon significative avec le score au BDI-II ($r = 0.58$; $p < 0.001$). Ce

recoupement des symptômes a amené certains auteurs à suggérer le principe de la triade des symptômes neuropsychiatriques (apathie, dépression, anxiété). Cette triade est associée à une atteinte des réseaux limbiques communs dans la MP (Thobois et al., 2017; M.-C. Wen et al., 2016). Nos résultats préliminaires concernant l'anxiété et la dépression nous laissent croire que les corrélats neurobiologiques de ces symptômes pourraient recouper des réseaux limbiques similaires chez les patients ayant un TCSPi.

En ce qui a trait aux études en neuroimagerie fonctionnelle, une revue de la littérature récente concernant l'activation de l'amygdale via diverses méthodes de neuroimagerie fonctionnelle a démontré un lien entre la triade neuropsychiatrique observée chez les patients ayant une MP (dépression, anxiété, apathie, etc.) et l'amygdale (Trnka et al., 2018). Des différences fonctionnelles au niveau du circuit de la peur, dont l'amygdale est une région centrale, ont été rapportées chez les patients ayant une MP et de l'anxiété (Carey et al., 2021). De façon similaire, l'hyperactivité au niveau de l'amygdale en neuroimagerie fonctionnelle est reconnue comme un marqueur de plusieurs troubles anxieux (Holzschneider & Mulert, 2011). Aucune étude à ce jour n'a confirmé ces résultats dans le TCSPi. Néanmoins, les résultats en neuroimagerie fonctionnelle chez les patients ayant une MP ou un trouble anxieux concordent avec les résultats de notre étude 2.

6.3 La somnolence diurne excessive dans le TCSPi

La somnolence diurne toucherait, selon les quelques études sur le sujet, entre 20 à 30% des patients ayant un TCSPi (Arnulf et al., 2015; Postuma et al., 2017). Dans une première étude s'intéressant à la sévérité de la somnolence diurne dans le TCSPi, 15 des 75 (20%) patients présentaient un score à l'*Epworth Sleepiness Scale* (ESS) plus élevé que 10, alors que seulement 5 des 74 (5%) sujets sains atteignaient ce seuil critique (Arnulf et al., 2015). Plus récemment, une prévalence similaire a été rapportée auprès de 116 patients ayant un TCSPi qui étaient suivis de façon longitudinale : 28.1% avaient un score anormalement élevé à l'ESS. En concordance avec ces résultats, dans l'étude 2 de cette thèse, 12 des 43 (27.9%) patients ayant un TCSPi rapportaient une somnolence diurne cliniquement significative.

Les objectifs de l'étude 2 étaient d'identifier à l'aide de la DBM et la SBM les différences morphologiques en lien avec la SDE chez les patients ayant un TCSPi. Nos résultats montrent que la sévérité de la somnolence diurne à l'ESS était associée à une contraction d'une proportion importante de

la surface (29-79%) du thalamus (gauche et droit) et du putamen gauche. Les patients ayant un TCSPi et de la SDE avaient également une contraction du putamen gauche (environ 2%). Plusieurs autres symptômes prodromaux (moteurs et cognitifs) ont été considérés dans nos analyses statistiques et utilisés en covariable lorsque nécessaires, afin de s'assurer de la spécificité de nos résultats. Il s'agit de la première étude rapportant des atrophies de la surface des régions sous-corticales (thalamus et putamen) en lien avec la somnolence diurne dans le TCSPi.

6.3.1 Les thalamus et la somnolence diurne dans le TCSPi

À notre connaissance, une seule étude en neuroimagerie et publiée sous forme de résumé a été menée auprès des patients ayant un TCSPi et présentant de la SDE. Les auteurs ont effectué des analyses de connectivité à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), ainsi que des analyses de la matière blanche avec une IRM structurale auprès de 41 patients ayant un TCSPi (Dupont et al., 2020). L'objectif était d'étudier l'implication des réseaux noradrénergique, sérotoninergique et cholinergique dans la SDE. Les résultats montrent une corrélation entre la sévérité de la somnolence diurne à l'ESS et une diminution de la connectivité entre le locus-coeruleus (noyau noradrénergique) et le gyrus cingulaire antérieur. Des altérations structurales au niveau de la matière blanche (fraction d'anisotropie) à proximité des relais thalamiques et de la substance noire étaient également présentes chez les patients ayant un TCSPi avec SDE. Les différences au niveau de la forme des thalamus rapportées dans notre étude et les modifications de la fraction d'anisotropie près des relais thalamiques supportent l'hypothèse que les modifications structurales du thalamus dans la TCSPi jouent un rôle dans la présence de la somnolence diurne.

Dans les études effectuées auprès des patients ayant une MP, aucune n'a révélé d'atteintes structurales de la matière grise au niveau des thalamus en utilisant la VBM, rapportant plutôt des anomalies de la matière grise dans d'autres régions corticales et sous-corticales (Chondrogiorgi et al., 2016; Gama et al., 2010; Kasanuki et al., 2018; Kato et al., 2012). Toutefois, aucune de ces études n'a employé d'analyses de surface des régions sous-corticales (forme), une technique d'imagerie permettant d'éviter certaines limites des analyses morphométriques basées sur les voxels (Patenaude et al., 2011). Dans la DCL, les analyses SBM des régions sous-corticales ont révélé que la sévérité des fluctuations cognitives de ces patients était associées à une atrophie de la surface du thalamus (Watson et al., 2017). De plus, une étude ayant recruté 16 patients ayant un DCL, 16 patients ayant la maladie d'Alzheimer et 13 sujets sains a employé la spectroscopie par résonance magnétique, afin d'examiner l'implication du

thalamus dans les fluctuations du niveau de vigilance (Delli Pizzi et al., 2015). Des atteintes au niveau microstructurel du thalamus corrélaient avec la sévérité des fluctuations dans la DCL. Ces atteintes se situaient dans des régions du thalamus projetant au niveau des cortex frontal et pariéto-occipital. Par ailleurs, bien que les résultats demeurent contradictoires dans ces populations, quelques études chez la population âgée et les patients atteints de narcolepsie ont rapporté une corrélation négative entre la sévérité de la somnolence et les volumes de matière grise au niveau du thalamus (Åkerstedt et al., 2020; Cavaliere et al., 2020). Ces études dans la DCL et d'autres populations souffrant de SDE appuient ainsi l'atrophie de la surface du thalamus chez les patients ayant un TCSPi rapportée dans l'étude 2.

Dans la MP, les études examinant l'intégrité de la matière blanche et employant l'IRMf ont montré que le thalamus était lié à la SDE. En effet, Chondrogiorgi et al. (2016) ont rapporté une fraction d'anisotropie plus élevée au niveau de la radiation antérieure du thalamus gauche, tel que mesuré par imagerie de tenseur de diffusion, dans un groupe de 14 patients ayant une MP et de la SDE. Une étude récente a également rapporté une corrélation négative entre la sévérité de la somnolence diurne et les transporteurs monoaminergiques du thalamus, tel que mesuré par PET scan, dans un groupe de 64 patients ayant une MP et ne prenant pas de médication dopaminergique (Yoo et al., 2020). Les auteurs ont conclu qu'une modulation déficiente de la sérotonine et de la dopamine au niveau du thalamus pourrait contribuer à la somnolence diurne dans la MP. En ce sens, la présence de somnolence diurne chez des sujets sains et des patients ayant une MP est également associée à une altération du système dopaminergique, et plus spécifiquement au niveau du thalamus chez les sujets sains (Happe et al., 2007; Yousaf et al., 2018b). Par ailleurs, le thalamus est reconnu comme jouant un rôle important dans la vigilance, l'attention et la transitions éveil-sommeil (Gent et al., 2018). Près de 90% des synapses du thalamus seraient impliquées dans la modulation comportementale, notamment du niveau d'attention (Sherman, 2005). De plus, dans le syndrome de Kleine-Levin, une forme rare de trouble du sommeil amenant des épisodes d'hypersomnie et d'hyperphagie, des altérations de l'activation du thalamus jouent un rôle important dans les symptômes présentés (Cavaliere et al., 2020). Ces études appuient que les différences morphologiques du thalamus dans le TCSPi pourraient contribuer de façon spécifique à la somnolence diurne, notamment à travers l'altération des systèmes dopaminergiques ou sérotoninergiques.

6.3.2 Le putamen et la somnolence diurne dans le TCSPi

Plusieurs études effectuées chez l'animal ont montré l'implication des noyaux gris centraux dans la régulation de l'éveil, notamment à travers le système dopaminergique et les boucles striato-palido-corticales (pour une revue de la littérature, voir Vetrivelan, Qiu, Chang, & Lu, 2010). Les lésions striatales chez l'animal ont pour conséquence de diminuer l'éveil et d'augmenter la durée du sommeil (Qu et al., 2010). Suite à l'administration d'une médication visant à rendre certaines souris « *dopaminergic-deficient* », leur temps d'éveil a diminué de façon significative (Kashiwagi et al., 2021). Chez l'homme, lors de privation de sommeil, le niveau de dopamine au niveau du striatum est réduit, et corrèle de façon significative avec la diminution de la vigilance et l'augmentation de la somnolence (Volkow et al., 2012). De plus, plusieurs médicaments augmentent le niveau de vigilance et d'éveil (methylphenidate, amphetamine et modafinil) à travers la modulation de la dopamine au niveau du striatum (Boutrel & Koob, 2004). D'autre part, les études fonctionnelles utilisant la TEMP chez des patients ayant la MP ont également montré une diminution de l'apport dopaminergique au niveau du putamen chez les patients présentant une SDE (Happe et al., 2007; Yousaf et al., 2018a). Un apport anormal dopaminergique striatal prédit également le développement de la SDE chez les patients ayant la MP (Yousaf et al., 2018a). Dans le même sens, dans la DCL, une étude employant des analyses de connectivité à l'IRMf a démontrée que les altérations de l'état d'éveil, mesurées à l'électroencéphalographie (EEG), étaient corrélées négativement avec la connectivité dans les réseaux des noyaux gris centraux et des thalamus (Schumacher et al., 2019). Ces résultats amenèrent les auteurs à postuler que les circuits cortico-thalamo-striatal sont impliqués dans les fluctuations d'éveil/attention des patients ayant un DCL. De plus, une étude récente dans la MP a rapporté une hypertrophie du striatum chez les patients présentant de la SDE (Gong et al., 2020). L'ensemble de ces études suggère que le putamen joue un rôle clé dans le maintien de l'éveil en lien avec l'innervation dopaminergique. De façon intéressante, aucune corrélation significative entre la SDE et les volumes de matière grise des noyaux gris centraux n'a été rapportée chez la population âgée saine, ce qui pourrait signifier que ces atteintes sont davantage spécifiques au TCSPi et à la MP (Killgore et al., 2012). Les études recrutant des individus âgées ont plutôt retrouvés que la sévérité de la SDE était associée à une diminution des volumes de matière grise au niveau de l'insula et des cortex fronto-temporale et occipital (Åkerstedt et al., 2020; Carvalho et al., 2017; Killgore et al., 2012). Dans notre étude, la somnolence diurne des patients ayant un TCSPi était associée à l'atrophie du putamen, alors que dans la MP, le putamen se retrouve hypertrophié chez les patients ayant de la SDE. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à des altérations de formes distinctes entre ces deux pathologies, notamment des mécanismes compensatoires chez les patients ayant une MP ou une pathophysiologie

distincte chez les patients ayant un TCSPi (Gong et al., 2020). De plus amples études seront nécessaires pour clarifier la différence observée entre ces populations.

6.4 Limites

Les résultats rapportés dans les deux articles empiriques de cette thèse sont à interpréter en fonction des limites de la méthodologie de recherche employée. En premier lieu, la sévérité des symptômes comportementaux a été mesurée à l'aide de questionnaires auto-rapportés. Bien que ces questionnaires soient reconnus dans la littérature et aient été validés chez de larges populations, il n'en demeure pas moins qu'ils relèvent de l'appréciation subjective des individus concernant leurs symptômes comportementaux. Plusieurs facteurs peuvent influencer cette appréciation, ce qui pourrait amener certains patients à surestimer ou sous-estimer ces derniers. En ce sens, les symptômes auto-rapportés peuvent être biaisés chez la population avec un TCSPi par la présence de multiples autres symptômes (par exemple, cognitifs, moteurs, autonomiques). Pour illustrer avec un exemple, dans le questionnaire du BAI, une question posée concerne la présence de tremblement. Dans ce cas de figure, le patient pourrait présenter des tremblements qui relèvent d'un haut niveau d'anxiété ou qui représentent des symptômes moteurs précoces de la MP (Bourgouin, Escudier, et al., 2018). Afin de pallier cette limite, il aurait été pertinent de comparer nos résultats à des mesures objectives ou étant rapportées par un proche. De plus, les sous-groupes présentant des symptômes anxieux et dépressifs auraient pu être évalués par un professionnel de la santé (médecin, psychologue, infirmière clinicienne) pour établir un diagnostic de trouble anxieux ou dépressif. Par ailleurs, des tests objectifs mesurant la somnolence diurne ont été validés, dont le *Multiple Sleep Latency Test* (Littner et al., 2005). Ils pourront être utilisés dans des travaux futurs afin de mieux caractériser la somnolence dans cette population.

D'autres considérations sont importantes pour l'interprétation de nos résultats. En premier lieu, le choix des covariables dans les analyses des études empiriques a été restreint en raison du petit échantillon de patient ayant un TCSPi. En ce sens, nous avons priorisé de contrôler pour l'effet de certaines variables, et n'avons pas inclus les scores totaux au BAI et BDI-II dans nos analyses concernant la somnolence diurne, et vice-versa, les scores totaux à l'ESS n'ont pas été inclus en covariable dans nos analyses concernant l'anxiété et la dépression. Il est important de souligner que le score total à l'ESS ne corrélait pas significativement avec les scores totaux du BDI-II ($r = 0.05$, $p = 0.72$) ou du BAI ($r = 0.07$, $p = 0.66$) chez nos patients ayant un TCSPi. De façon similaire, il n'était pas possible d'exclure les patients prenant une médication en raison du petit échantillon à l'étude. Plusieurs patients prenaient du

clonazepam ou de la mélatonine afin de gérer les symptômes nocturnes du TCSPi. D'autres prenaient des anxiolytiques ou des antidépresseurs afin de limiter l'impact des symptômes psychiatriques. Afin de prendre en compte cette médication, nous avons inclus les patients prenant des anxiolytiques ou des antidépresseurs dans les sous-groupes de patients présentant des symptômes anxieux ou dépressifs significatifs, et ce, même si leurs scores au BAI ou BDI n'atteignaient pas le seuil de sévérité fixé. Il est à souligner que la médication n'a pas été incluse comme covariable dans les analyses de régression multiples. Des analyses supplémentaires, excluant les patients sous médication psychoactive, donnaient des résultats similaires, malgré la réduction de la puissance statistique en raison de la plus petite taille des échantillons.

D'autre part, dans la présente thèse, l'emphase a été mise sur les symptômes psychiatriques comme une résultante du processus neurodégénératif à l'œuvre chez les patients TCSPi. Toutefois, plusieurs facteurs biopsychosociaux contribuent de façon significative au développement des symptômes anxieux et dépressifs (Kalin, 2020). Les patients ayant un TCSPi apprennent souvent au moment du diagnostic qu'ils sont à très haut risque de développer une maladie neurodégénérative pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif. Cet événement représente un stresser majeur et peut engendrer des répercussions sur diverses sphères de vie (professionnel, conjugale, etc.). Les patients ayant un TCSPi ne sont pas égaux quant aux capacités adaptatives ou au soutien accessible afin de faire face à cette épreuve. Ainsi, les patients avec un TCSPi rapportant des symptômes anxieux ou dépressifs cliniquement significatifs pourraient être distincts au plan psychologique ou social. Il n'est pas possible, avec notre devis transversal, d'exclure l'hypothèse que les différences morphologiques observées puissent refléter des différences individuelles indépendantes du processus neurodégénératif, ou refléter une vulnérabilité biologique face aux stressers. Afin de mieux identifier les altérations morphologiques rattachées spécifiquement au TCSPi face aux symptômes, des groupes contrôles présentant des symptômes psychiatriques ou de la somnolence auraient pu être ajouté dans nos modèles statistiques. Or, les sujets sains recrutés ne présentaient qu'une faible variabilité au niveau des symptômes à l'étude, ce qui a rendu limité les analyses possibles dans le cadre de cette thèse. Des études futures auprès d'échantillon plus important auront intérêt à inclure des patients contrôles présentant une certaine variabilité sur ces symptômes.

6.5 Recherches futures et implication au plan clinique

Les prochaines études dans ce domaine de recherche sont essentielles afin de clarifier plusieurs enjeux soulevés par les résultats de cette thèse. Compte tenu de la comorbidité mais aussi de la grande hétérogénéité dans la présentation et la progression de ces symptômes cliniques, il serait important que les recherches futures analysent les profils d'atteintes morphologiques en fonction des profils cliniques incluant l'ensemble des symptômes moteurs et non-moteurs, et ce, dans un grand échantillon de patients ayant un TCSPi. Des études longitudinales dans ces populations sont nécessaires afin de mieux comprendre l'apparition et la progression des symptômes, afin d'offrir des interventions ciblées et personnalisées. Il pourrait également s'avérer utile d'étudier si les patients présentant des différences morphologiques dans les régions identifiées sont plus à risque de développer une synucléinopathie ou s'ils sont à un stade plus avancé du développement de la maladie. D'autre part, les atteintes neurobiologiques identifiées dans la présente thèse pourraient guider le développement de nouveaux traitements visant à réduire les symptômes psychiatriques ou la somnolence dans cette population.

Toutes ces informations s'avéreront primordiales pour la mise sur pied d'essai clinique et l'administration optimale de traitements préventifs pour les synucléinopathies. Lors des essais cliniques, l'imagerie anatomique permettra de suivre avec davantage de justesse l'évolution de la maladie, puisque la symptomatologie dans les stades prodromaux des synucléinopathies est souvent peu sévère notamment en raison des mécanismes compensatoires au niveau cérébral, et qu'une absence de symptôme ne signifie pas pour autant une absence de marqueurs de synucléinopathies. En ce sens, les techniques d'imagerie anatomique représentent une des méthodes facilement accessible et peu coûteuse permettant d'observer *in vivo* les impacts sur le cerveau des maladies neurodégénératives et d'évaluer l'efficacité des traitements préventifs sur les atteintes affectant les structures cérébrales. Récemment, des études de notre centre de recherche ont d'ailleurs employé des analyses plus poussées afin d'amorcer un travail concernant l'identification de patrons d'altérations morphologiques permettant de catégoriser les patients ou de prédire leur conversion vers une démence (Mei et al., 2021; Rahayel et al., 2021). Ultiment, lorsque des traitements préventifs seront disponibles au grand public, l'objectif sera de pouvoir bien comprendre le profil distinct de dégénérescence chez chaque patient ayant un TCSPi à l'aide d'un mixte d'outils cliniques et d'imagerie médicale, pour ensuite pouvoir proposer divers traitements préventifs puis d'ajuster le traitement en fonction de son efficacité à entraver la poursuite de la dégénérescence des structures cérébrales.

CONCLUSION

En somme, la présente thèse suggère que les symptômes psychiatriques et la somnolence dans le TCSPi sont associés à des anomalies de la matière grise au niveau corticales et sous-corticales dans des régions spécifiques en fonction des symptômes présentés. Les symptômes anxieux étaient associés à une diminution des volumes de matière grise au niveau de l'amygdale, une région reconnue pour son implication dans les réseaux de la peur. Les symptômes dépressifs étaient associés à une diminution des volumes de matière grise au niveau du noyau caudé et des régions corticales postérieures. Ces régions sont connues pour jouer un rôle dans le système de la récompense et le processus de régulation émotionnelle. Finalement, la somnolence diurne était associée à une contraction de la forme du thalamus et du putamen. Les régions thalamo-striatales sont impliquées dans le maintien de l'éveil et de la vigilance, notamment à travers le système dopaminergique nigro-strié. Cette thèse est la première à montrer des altérations morphologiques en neuroimagerie associés aux symptômes psychiatriques et à la somnolence dans le TCSPi. Ces résultats ouvrent la voie vers le développement de nouveaux marqueurs et nous informent davantage sur la pathophysiologie des symptômes dans les stades précoces des synucléinopathies.

RÉFÉRENCES

- Aarsland, D., Pålhagen, S., Ballard, C. G., Ehrt, U., & Svenningsson, P. (2012). Depression in Parkinson disease - Epidemiology, mechanisms and management. *Nature Reviews Neurology*, *8*(1), 35–47. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.189>
- Abbott, R. D., Ross, G. W., White, L. R., Tanner, C. M., Masaki, K. H., Nelson, J. S., Curb, J. D., & Petrovitch, H. (2005). Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology*, *65*(9), 1442–1446. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000183056.89590.0d>
- Abou Kassm, S., Naja, W., Haddad, R., & Pelissolo, A. (2021). The Relationship Between Anxiety Disorders and Parkinson's Disease: Clinical and Therapeutic Issues. *Current Psychiatry Reports*, *23*(4). <https://doi.org/10.1007/S11920-021-01229-9>
- Aguirre-Mardones, C., Iranzo, A., Vilas, D., Serradell, M., Gaig, C., Santamaría, J., & Tolosa, E. (2015). Prevalence and timeline of nonmotor symptoms in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Journal of Neurology*, *262*(6), 1568–1578. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7742-3>
- Åkerstedt, T., Lekander, M., Nilsson, G., Tamm, S., d'Onofrio, P., Kecklund, G., Fischer, H., Schwarz, J., Petrovic, P., & Månsson, K. N. T. (2020). Gray Matter Volume Correlates of Sleepiness: A Voxel-Based Morphometry Study in Younger and Older Adults. *Nature and Science of Sleep*, *12*, 289–298. <https://doi.org/10.2147/NSS.S240493>
- Amara, A. W., Chahine, L. M., Caspell-Garcia, C., Long, J. D., Coffey, C., Högl, B., Videnovic, A., Iranzo, A., Mayer, G., Foldvary-Schaefer, N., Postuma, R., Oertel, W., Lasch, S., Marek, K., & Simuni, T. (2017). Longitudinal assessment of excessive daytime sleepiness in early Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *88*(8), 653–662. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315023>
- American Academy of Sleep Medicine. (2014). *International classification of sleep disorders* (3rd ed.). American Academy of Sleep Medicine.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.).
- Ancelin, M.-L., Carrière, I., Artero, S., Maller, J., Meslin, C., Ritchie, K., Ryan, J., & Chaudieu, I. (2019). Lifetime major depression and grey-matter volume. *J Psychiatry Neurosci*, *44*(1), 45. <https://doi.org/10.1503/jpn.180026>
- Andrea, D. P., & Jesús, M. E. (2021). Sleep quality, REM sleep behavior disorder and daytime sleepiness in adults with and without Parkinson's. *Archivos de Neurociencias*, *26*(2), 20–25. <https://doi.org/10.31157/archneurocienciasmex.v26i2.271>
- Andreescu, C., Tudorascu, D., Sheu, L. K., Rangarajan, A., Butters, M. A., Walker, S., Berta, R., Desmidt, T., & Aizenstein, H. (2017). Brain structural changes in late-life generalized anxiety disorder. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *268*, 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2017.08.004>
- Antar, T., Morris, H. R., Faghri, F., Leonard, H. L., Nalls, M. A., Singleton, A. B., & Iwaki, H. (2021). Longitudinal risk factors for developing depressive symptoms in Parkinson's disease. *Journal of the*

Neurological Sciences, 429. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117615>

- Arnulf, I., Merino-Andreu, M., Bloch, F., Konofal, E., Vidailhet, M., Cochen, V., Derenne, J. P., & Agid, Y. (2005). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. *Sleep*, 28(3), 349–354. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.3.349>
- Arnulf, I., Neutel, D., Herlin, B., Golmard, J.-L., Leu-Semenescu, S., Cochen de Cock, V., & Vidailhet, M. (2015). Sleepiness in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder and Parkinson Disease. *Sleep*, 38(10), 1529–1535. <https://doi.org/10.5665/sleep.5040>
- Ashburner, J., & Friston, K. (2000). Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*, 11(6), 805–821. <https://doi.org/10.1006/NIMG.2000.0582>
- Assogna, F., Liguori, C., Cravello, L., Macchiusi, L., Belli, C., Placidi, F., Pierantozzi, M., Stefani, A., Mercuri, B., Izzi, F., Caltagirone, C., Mercuri, N. B., Pontieri, F. E., Spalletta, G., & Pellicano, C. (2021). Cognitive and neuropsychiatric profiles in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder and parkinson’s disease. *Journal of Personalized Medicine*, 11(1), 1–14. <https://doi.org/10.3390/jpm11010051>
- Bang, Y., Lim, J., & Choi, H. J. (2021). Recent advances in the pathology of prodromal non-motor symptoms olfactory deficit and depression in Parkinson’s disease: clues to early diagnosis and effective treatment. *Archives of Pharmacal Research*, 44(6), 588–604. <https://doi.org/10.1007/s12272-021-01337-3>
- Barber, T. R., Lawton, M., Rolinski, M., Evetts, S., Baig, F., Ruffmann, C., Gornall, A., Klein, J. C., Lo, C., Dennis, G., Bandmann, O., Quinnell, T., Zaiwalla, Z., Ben-Shlomo, Y., & Hu, M. T. M. (2017). Prodromal Parkinsonism and Neurodegenerative Risk Stratification in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, 40(8). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx071>
- Barone, D. A., Sarva, H., Hellmers, N., Wang, F., Wu, Z., Krieger, A. C., & Henchcliffe, C. (2023). Neurologic and psychiatric features of impending neurodegeneration in iRBD. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*, 9, 100216. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2023.100216>
- Beauchamp, L. C., Villemagne, V. L., Finkelstein, D. I., Doré, V., Bush, A. I., Barnham, K. J., & Rowe, C. C. (2020). Reduced striatal vesicular monoamine transporter 2 in REM sleep behavior disorder: imaging prodromal parkinsonism. *Scientific Reports*, 10(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74495-x>
- Berg, D., Borghammer, P., Fereshtehnejad, S. M., Heinzel, S., Horsager, J., Schaeffer, E., & Postuma, R. B. (2021). Prodromal Parkinson disease subtypes — key to understanding heterogeneity. *Nature Reviews Neurology*, 17(6), 349–361. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00486-9>
- Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A. E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M., & Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson’s disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1600–1611. <https://doi.org/10.1002/mds.26431>
- Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C. E., Harding, S. M., Lloyd, R. M., & Marcus, C. L. (2016). The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical

Specifications, Version 2.2. *American Academy of Sleep*, 28(3), 391–397.

- Boeve, B. F., Molano, J. R., Ferman, T. J., Lin, S. C., Bieniek, K., Tippmann-Peikert, M., Boot, B., St Louis, E. K., Knopman, D. S., Petersen, R. C., & Silber, M. H. (2013). Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in a community-based sample. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 9(5), 475–480. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2670>
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Lin, S. C., Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., Ahlskog, J. E., Caselli, R. J., Jacobson, S., Sabbagh, M., Adler, C., Woodruff, B., Beach, T. G., Iranzo, A., Gelpi, E., Santamaria, J., Tolosa, E., Singer, C., Mash, D. C., ... Dickson, D. W. (2013). Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Medicine*, 14(8), 754–762. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.015>
- Boot, B. P., Boeve, B. F., Roberts, R. O., Ferman, T. J., Geda, Y. E., Pankratz, V. S., Ivnik, R. J., Smith, G. E., McDade, E., Christianson, T. J. H., Knopman, D. S., Tangalos, E. G., Silber, M. H., & Petersen, R. C. (2012). Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: A population-based study. *Annals of Neurology*, 71(1), 49–56. <https://doi.org/10.1002/ana.22655>
- Botzung, A., Philippi, N., Noblet, V., Loureiro De Sousa, P., & Blanc, F. (2019). Pay attention to the basal ganglia: A volumetric study in early dementia with Lewy bodies. *Alzheimer's Research and Therapy*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0568-y>
- Bourgouin, P.-A., Escudier, F., Postuma, R., Montplaisir, J., Pelletier, A., & Gagnon, J.-F. (2018). Anxiety in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Dimensions and Overlap with Depressive and Motor Symptoms. *Movement Disorders*, 33, S57–S58.
- Bourgouin, P.-A., Rahayel, S., Gaubert, M., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Carrier, J., Monchi, O., Pelletier, A., & Gagnon, J.-F. (2018). Gray matter substrates of depressive and anxiety symptoms in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism & Related Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.12.020>
- Boutrel, B., & Koob, G. F. (2004). What keeps us awake: The neuropharmacology of stimulants and wakefulness-promoting medications. *Sleep*, 27(6), 1181–1194. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.6.1181>
- Bower, J. H., Grossardt, B. R., Maraganore, D. M., Ahlskog, J. E., Colligan, R. C., Geda, Y. E., Therneau, T. M., & Rocca, W. A. (2010). Anxious personality predicts an increased risk of parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(13), 2105–2113. <https://doi.org/10.1002/mds.23230>
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211.
- Broen, M. P. G., Narayen, N. E., Kuijff, M. L., Dissanayaka, N. N. W., & Leentjens, A. F. G. (2016). Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 31(8), 1125–1133. <https://doi.org/10.1002/mds.26643>
- Burke, R. E., Dauer, W. T., & Vonsattel, J. P. G. (2008). A critical evaluation of the Braak staging scheme

- for Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 64(5), 485–491. <https://doi.org/10.1002/ana.21541>
- Cagnin, A., Fragiaco, F., Camporese, G., Turco, M., Bussè, C., Ermani, M., & Montagnese, S. (2016). Sleep-Wake Profile in Dementia with Lewy Bodies, Alzheimer's Disease, and Normal Aging. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(4), 1529–1536. <https://doi.org/10.3233/JAD-160385>
- Cardoso, E. F., Maia, F. M., Fregni, F., Myczkowski, M. L., Melo, L. M., Sato, J. R., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., Cruz, A. C., Barbosa, E. R., & Amaro, E. (2009). Depression in Parkinson's disease: Convergence from voxel-based morphometry and functional magnetic resonance imaging in the limbic thalamus. *NeuroImage*, 47(2), 467–472. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.04.059>
- Carey, G., Görmezoğlu, M., de Jong, J. J. A., Hofman, P. A. M., Backes, W. H., Dujardin, K., & Leentjens, A. F. G. (2021). Neuroimaging of Anxiety in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Movement Disorders*, 36(2), 327–339. <https://doi.org/10.1002/MDS.28404>
- Carey, G., Lopes, R., Viard, R., Betrouni, N., Kuchcinski, G., Devignes, Q., Defebvre, L., Leentjens, A. F. G., & Dujardin, K. (2020). Anxiety in Parkinson's disease is associated with changes in the brain fear circuit. *Parkinsonism & Related Disorders*, 80, 89–97. <https://doi.org/10.1016/J.PARKRELDIS.2020.09.020>
- Carvalho, D. Z., St Louis, E. K., Boeve, B. F., Mielke, M. M., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Machulda, M. M., Roberts, R. O., Geda, Y. E., Petersen, R. C., Jack, C. R. J., & Vemuri, P. (2017). Excessive daytime sleepiness and fatigue may indicate accelerated brain aging in cognitively normal late middle-aged and older adults. *Sleep Medicine*, 32, 236–243. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.08.023>
- Cavaliere, C., Longarzo, M., Fogel, S., Engström, M., & Soddu, A. (2020). Neuroimaging of Narcolepsy and Primary Hypersomnias. *The Neuroscientist*, 26(4), 310–327. <https://doi.org/10.1177/1073858420905829>
- Chagas, M. H. N., Tumas, V., Pena-Pereira, M. A., Machado-de-Sousa, J. P., Carlos dos Santos, A., Sanches, R. F., Hallak, J. E. C., & Crippa, J. A. S. (2017). Neuroimaging of major depression in Parkinson's disease: Cortical thickness, cortical and subcortical volume, and spectroscopy findings. *Journal of Psychiatric Research*, 90, 40–45. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.010>
- Chahine, L. M., Amara, A. W., & Videnovic, A. (2017). A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. *Sleep Medicine Reviews*, 35, 33–50. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.08.001>
- Chan, Y. L. E., Chen, M. H., Bai, Y. M., Li, C. T., Chen, T. J., & Su, T. P. (2021). Treatment response and age of onset as risk indicators for parkinson disease in patients with major depressive disorder: A nationwide longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*, 283, 329–334. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2021.01.056>
- Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*, 8(5), 464–474. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70068-7)
- Cheng, S., Qiu, X., Li, S., Mo, L., Xu, F., & Zhang, D. (2022). Different Roles of the Left and Right Ventrolateral Prefrontal Cortex in Cognitive Reappraisal: An Online Transcranial Magnetic

Stimulation Study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16.
<https://doi.org/10.3389/FNHUM.2022.928077>

- Chiu, H. F. K., Wing, Y. K., Lam, L. C. W., Li, S. W., Lum, C. M., Leung, T., & Ho, C. K. W. (2000). Sleep-related injury in the elderly - An epidemiological study in Hong Kong. *Sleep*, 23(4), 513–517. <https://doi.org/10.1093/sleep/23.4.1e>
- Chiu, N. K. H., Ehgoetz Martens, K. A., Mok, V. C. T., Lewis, S. J. G., & Matar, E. (2021). Prevalence and predictors of mood disturbances in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Journal of Sleep Research*, 30(2). <https://doi.org/10.1111/jsr.13040>
- Chondrogiorgi, M., Tzarouchi, L. C., Zikou, A. K., Astrakas, L. G., Kosta, P., Argyropoulou, M. I., & Konitsiotis, S. (2016). Multimodal imaging evaluation of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, 126(5), 422–428. <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1023437>
- Cong, S., Xiang, C., Zhang, S., Zhang, T., Wang, H., & Cong, S. (2022). Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 141, 104749. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104749>
- Cromarty, R. A., Schumacher, J., Graziadio, S., Gallagher, P., Killen, A., Firbank, M. J., Blamire, A., Kaiser, M., Thomas, A. J., O'Brien, J. T., Peraza, L. R., & Taylor, J. P. (2018). Structural Brain Correlates of Attention Dysfunction in Lewy Body Dementias and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 347. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2018.00347/BIBTEX>
- Dauvilliers, Y., Jennum, P., & Plazzi, G. (2013). Rapid eye movement sleep behavior disorder and rapid eye movement sleep without atonia in narcolepsy. *Sleep Medicine*, 14(8), 775–781. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.006>
- Delli Pizzi, S., Franciotti, R., Taylor, J. P., Thomas, A., Tartaro, A., Onofri, M., & Bonanni, L. (2015). Thalamic involvement in fluctuating cognition in dementia with lewy bodies: Magnetic resonance evidences. *Cerebral Cortex*, 25(10), 3682–3689. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu220>
- Der-Avakian, A., & Markou, A. (2012). The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends in Neurosciences*, 35(1), 68–77. <https://doi.org/10.1016/J.TINS.2011.11.005>
- Dijkstra, F., Viaene, M., Crosiers, D., De Volder, I., & Cras, P. (2019). Frequency and characteristic features of REM sleep without atonia. *Clinical Neurophysiology*, 130(10), 1825–1832. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.07.018>
- Dobkin, R. D., Rubino, J. T., Friedman, J., Allen, L. A., Gara, M. A., & Menza, M. (2013). Barriers to mental health care utilization in Parkinson's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 26(2), 105–116. <https://doi.org/10.1177/0891988713481269>
- Dotson, V. M., Bogoian, H. R., Gradone, A. M., Taiwo, Z., & Minto, L. R. (2022). Subthreshold depressive symptoms relate to cuneus structure: Thickness asymmetry and sex differences. *Journal of Psychiatric Research*, 145, 144–147. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2021.12.013>

- Dupont, G., Vidailhet, M.-J., Arnulf, I., Gallea, C., & Lehericy, S. (2020). Systèmes d'éveil du tronc cérébral et somnolence diurne excessive dans les troubles du comportement de sommeil paradoxal idiopathique : une étude IRM. *Revue Neurologique*, 176, S40–S41. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROL.2020.01.146>
- Dušek, P., Ibarburu, V. L. y. L., Bezdicek, O., Dall'antonia, I., Dostálová, S., Kovalská, P., Krupička, R., Nepožitek, J., Nikolai, T., Novotný, M., Peřinová, P., Rusz, J., Serranová, T., Tykalová, T., Ulmanová, O., Mecková, Z., Ptáčník, V., Trnka, J., Zogala, D., ... Šonka, K. (2019). Relations of non-motor symptoms and dopamine transporter binding in REM sleep behavior disorder. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-019-51710-Y>
- Ehmann, T. S., Beninger, R. J., Gawel, M. J., & Riopelle, R. J. (1990). Depressive Symptoms in Parkinson's Disease: A Comparison With Disabled Control Subjects. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 3(1), 3–9. <https://doi.org/10.1177/089198879000300102>
- Ehrminger, M., Latimier, A., Pyatigorskaya, N., Garcia-Lorenzo, D., Leu-Semenescu, S., Vidailhet, M., Lehericy, S., & Arnulf, I. (2016). The coeruleus/subcoeruleus complex in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain*, 139(Pt 4), 1180–1188. <https://doi.org/10.1093/brain/aww006>
- Erle, T. M., Barth, N., & Topolinski, S. (2019). Egocentrism in sub-clinical depression. *Cognition and Emotion*, 33(6), 1239–1248. <https://doi.org/10.1080/02699931.2018.1552120>
- Eshel, N., & Roiser, J. P. (2010). Reward and Punishment Processing in Depression. *Biological Psychiatry*, 68(2), 118–124. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2010.01.027>
- Etkin, A., Büchel, C., & Gross, J. J. (2015). The neural bases of emotion regulation. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(11), 693–700. <https://doi.org/10.1038/NRN4044>
- Eysenck, M. W., & Fajkowska, M. (2017). Anxiety and depression: toward overlapping and distinctive features. *Cognition and Emotion*, 32(7), 1391–1400. <https://doi.org/10.1080/02699931.2017.1330255>
- Feldmann, A., Illes, Z., Kosztolanyi, P., Illes, E., Mike, A., Kover, F., Balas, I., Kovacs, N., & Nagy, F. (2008). Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: A voxel-based morphometry study. *Movement Disorders*, 23(1), 42–46. <https://doi.org/10.1002/mds.21765>
- Feng, F., Cai, Y. Y., Hou, Y. B., Ou, R., Jiang, Z., & Shang, H. F. (2021). Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism and Related Disorders*, 85, 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.02.016>
- Fereshtehnejad, S. M., Montplaisir, J. Y., Pelletier, A., Gagnon, J. F., Berg, D., & Postuma, R. B. (2017). Validation of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: Longitudinal assessment in a REM sleep behavior disorder (RBD) cohort. *Movement Disorders*, 32(6), 865–873. <https://doi.org/10.1002/mds.26989>
- Ferini-Strambi, L. (2011). Does idiopathic REM sleep behavior disorder (iRBD) really exist? What are the potential markers of neurodegeneration in iRBD? *Sleep Medicine*, 12, S43–S49. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.10.010>

- Fernández-Arcos, A., Iranzo, A., Serradell, M., Gaig, C., & Santamaria, J. (2016). The Clinical Phenotype of Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder at Presentation: A Study in 203 Consecutive Patients. *Sleep, 39*(1), 121–132. <https://doi.org/10.5665/sleep.5332>
- Fitzgerald, P. J. (2013). Gray colored glasses: Is major depression partially a sensory perceptual disorder? *Journal of Affective Disorders, 151*(2), 418–422. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2013.06.045>
- Frauscher, B., Jennum, P., Ju, Y. E. S., Postuma, R. B., Arnulf, I., De Cock, V. C., Dauvilliers, Y., Fantini, M. L., Ferini-Strambi, L., Gabelia, D., Iranzo, A., Leu-Semenescu, S., Mitterling, T., Miyamoto, M., Miyamoto, T., Montplaisir, J. Y., Oertel, W., Pelletier, A., Prunetti, P., ... Manni, R. (2014). Comorbidity and medication in REM sleep behavior disorder: A multicenter case-control study. *Neurology, 82*(12), 1076–1079. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000247>
- Freed, W. J. (2022). Biology of Motivation, Dopamine, and Brain Circuits That Mediate Pleasure. In *Motivation and Desire* (pp. 105–119). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-10477-0_11
- Fritze, F., Ehrt, U., Sønnesyn, H., & Kurz, M. (2011). Depression in mild dementia: associations with diagnosis, APOE genotype and clinical features. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 26*, 1054–1061. <https://doi.org/10.1002/gps.2643>
- Gaenslen, A., Swid, I., Liepelt-Scarfone, I., Godau, J., & Berg, D. (2011). The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Movement Disorders, 26*(4), 653–658. <https://doi.org/10.1002/mds.23499>
- Gagnon, J.-F., Postuma, R. B., & Montplaisir, J. (2006). Update on the pharmacology of REM sleep behavior disorder. *Neurology, 67*(5), 742–747. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000233926.47469.73>
- Gagnon, J. F., Petit, D., Fantini, M. L., Rompré, S., Gauthier, S., Panisset, M., Robillard, A., & Montplaisir, J. (2006). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in probable Alzheimer disease. *Sleep, 29*(10), 1321–1325. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.10.1321>
- Gagnon, J. F., Vendette, M., Postuma, R. B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol, 66*(1), 39–47. <https://doi.org/10.1002/ana.21680>
- Gama, R. L., Távora, D. G., Bomfim, R. C., Silva, C. E., de Bruin, V. M., & de Bruin, P. F. C. (2010). Sleep disturbances and brain MRI morphometry in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy – a comparative study. *Parkinsonism & Related Disorders, 16*(4), 275–279. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.01.002>
- Gao, J., Huang, X., Park, Y., Hollenbeck, A., Blair, A., Schatzkin, A., & Chen, H. (2011). Daytime Napping, Nighttime Sleeping, and Parkinson Disease. *American Journal of Epidemiology, 173*(9), 1032–1038. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq478>
- Garlovsky, J. K., Overton, P. G., & Simpson, J. (2016). Psychological Predictors of Anxiety and Depression in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Journal of Clinical Psychology, 72*(10), 979–998. <https://doi.org/10.1002/jclp.22308>

- Gent, T. C., Bassetti, C. LA, & Adamantidis, A. R. (2018). Sleep-wake control and the thalamus. *Current Opinion in Neurobiology*, *52*, 188–197. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.08.002>
- Gong, L., Li, H., Yang, D., Peng, Y., Liu, D., Zhong, M., Zhang, B., Xu, R., & Kang, J. (2020). Striatum Shape Hypertrophy in Early Stage Parkinson's Disease With Excessive Daytime Sleepiness. *Frontiers in Neuroscience*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01353>
- Goodarzi, Z., Mrklas, K. J., Roberts, D. J., Jette, N., Pringsheim, T., & Holroyd-Leduc, J. (2016). Detecting depression in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, *87*(4), 426–437. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002898>
- Gorwood, P. (2008). Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *10*(3), 291–299. <https://doi.org/10.31887/dcns.2008.10.3/pgorwood>
- Goto, M., Abe, O., Hagiwara, A., Fujita, S., Kamagata, K., Hori, M., Aoki, S., Osada, T., Konishi, S., Masutani, Y., Sakamoto, H., Sakano, Y., Kyogoku, S., & Daida, H. (2022). Advantages of Using Both Voxel-and Surface-based Morphometry in Cortical Morphology Analysis: A Review of Various Applications. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, *21*(1), 41–57. <https://doi.org/10.2463/mrms.rev.2021-0096>
- Goto, M., Kamagata, K., Hatano, T., Hattori, N., Abe, O., Aoki, S., Hori, M., & Gomi, T. (2018). Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased left hippocampal volume: correlation with the 15-item shortened version of the Geriatric Depression Scale. *Acta Radiologica*, *59*(3), 341–345. <https://doi.org/10.1177/0284185117719100>
- Grahn, J. A., Parkinson, J. A., & Owen, A. M. (2008). The cognitive functions of the caudate nucleus. *Progress in Neurobiology*, *86*(3), 141–155. <https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2008.09.004>
- Groves, S. J., Pitcher, T. L., Melzer, T. R., Jordan, J., Carter, J. D., Malhi, G. S., Johnston, L. C., & Porter, R. J. (2018). Brain activation during processing of genuine facial emotion in depression: Preliminary findings. *Journal of Affective Disorders*, *225*, 91–96. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2017.07.049>
- Gustafsson, H., Nordström, A., & Nordström, P. (2015). Depression and subsequent risk of Parkinson disease A nationwide cohort study. *Neurology*, *84*(24), 2422–2429. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001684>
- Hanganu, A., Bruneau, M. A., Degroot, C., Bedetti, C., Mejia-Constain, B., Lafontaine, A. L., Chouinard, S., & Monchi, O. (2017). Depressive symptoms in Parkinson's disease correlate with cortical atrophy over time. *Brain and Cognition*, *111*, 127–133. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2016.11.001>
- Happe, S., Baier, P. C., Helmschmied, K., Meller, J., Tatsch, K., & Paulus, W. (2007). Association of daytime sleepiness with nigrostriatal dopaminergic degeneration in early Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *254*(8), 1037–1043. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0483-6>
- Hawkes, C. H., Tredici, K. Del, & Braak, H. (2007). Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *33*(6), 599–614. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2990.2007.00874.X>
- Holzschneider, K., & Mulert, C. (2011). Neuroimaging in anxiety disorders. *Dialogues in Clinical*

- Neuroscience*, 13(4), 453–461. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.4/kholzschneider>
- Honeycutt, L., Gagnon, J.-F., Pelletier, A., Montplaisir, J. Y., Gagnon, G., & Postuma, R. B. (2021). Characterization of Depressive and Anxiety Symptoms in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Journal of Parkinson's Disease*, 11(3), 1409–1416. <https://doi.org/10.3233/JPD-212625>
- Howell, M. J., & Schenck, C. H. (2015). Rapid eye movement sleep behavior disorder and neurodegenerative disease. *JAMA Neurology*, 72(6), 707–712. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4563>
- Hsiao, Y. H., Chen, Y. T., Tseng, C. M., Wu, L. A., Perng, D. W., Chen, Y. M., Chen, T. J., Chang, S. C., & Chou, K. T. (2017). Sleep disorders and an increased risk of Parkinson's disease in individuals with non-apnea sleep disorders: a population-based cohort study. *Journal of Sleep Research*, 26(5), 623–628. <https://doi.org/10.1111/jsr.12545>
- Huang, P., Lou, Y., Xuan, M., Gu, Q., Guan, X., Xu, X., Song, Z., Luo, W., & Zhang, M. (2016). Cortical abnormalities in Parkinson's disease patients and relationship to depression: A surface-based morphometry study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 250, 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2016.03.002>
- Iranzo, A., Molinuevo, J. L., Santamaría, J., Serradell, M., Martí, M. J., Valldeoriola, F., & Tolosa, E. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *The Lancet Neurology*, 5(7), 572–577. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70476-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70476-8)
- Iranzo, A., Santamaria, J., & Tolosa, E. (2009). The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Medicine Reviews*, 13, 385–401. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2008.11.003>
- Iranzo, A., Stefani, A., Serradell, M., Marti, M. J., Lomena, F., Mahlknecht, P., Stockner, H., Gaig, C., Fernandez-Arcos, A., Poewe, W., Tolosa, E., Hogg, B., Santamaria, J., & Group, S. (2017). Characterization of patients with longstanding idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 89(3), 242–248. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004121>
- Iranzo, A., Tolosa, E., Gelpi, E., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Serradell, M., Sanchez-Valle, R., Vilaseca, I., Lomeña, F., Vilas, D., Lladó, A., Gaig, C., & Santamaria, J. (2013). Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(5), 443–453. [http://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(13\)70056-5/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(13)70056-5/abstract)
- Jacob, E. L., Gatto, N. M., Thompson, A., Bordelon, Y., & Ritz, B. (2010). Occurrence of depression and anxiety prior to Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 16(9), 576–581. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.06.014>
- Janak, P. H., & Tye, K. M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, 517(7534), 284–292. <https://doi.org/10.1038/nature14188>
- Jaussent, I., Bouyer, J., Ancelin, M. L., Berr, C., Foubert-Samier, A., Ritchie, K., Ohayon, M. M., Besset, A., & Dauvilliers, Y. (2012). Excessive sleepiness is predictive of cognitive decline in the elderly. *Sleep*,

35(9), 1201–1207. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.2070>

Jones, S., Torsney, K. M., Scourfield, L., Berryman, K., & Henderson, E. J. (2020). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: aetiology, diagnosis and treatment. *BJPsych Advances*, 26(6), 333–342. <https://doi.org/10.1192/bja.2019.79>

Joormann, J., & Stanton, C. H. (2016). Examining emotion regulation in depression: A review and future directions. *Behaviour Research and Therapy*, 86, 35–49. <https://doi.org/10.1016/j.BRAT.2016.07.007>

Jouvet, M., & Delorme, F. (1965). Locus coeruleus and paradoxical sleep. *CR Soc Biol*, 159, 895–899.

Jouvet, M., Michel, F., & Courjou, J. (1959). [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*, 153, 1024–1028. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14408003>

Ju, Y.-E., Larson-Prior, L., & Duntley, S. (2011). Changing demographics in REM sleep behavior disorder: Possible effect of autoimmunity and antidepressants. *Sleep Medicine*, 12(3), 278–283. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.07.022>

Kalin, N. H. (2020). The critical relationship between anxiety and depression. *American Journal of Psychiatry*, 177(5), 365–367. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2020.20030305>

Kang, S.-H., Yoon, I.-Y., Lee, S. D., Han, J. W., Kim, T. H., & Kim, K. W. (2013). REM Sleep Behavior Disorder in the Korean Elderly Population: Prevalence and Clinical Characteristics. *Sleep*, 36(8), 1147–1152. <https://doi.org/10.5665/sleep.2874>

Kasanuki, K., Ferman, T. J., Murray, M. E., Heckman, M. G., Pedraza, O., Hanna Al-Shaikh, F. S., Mishima, T., Diehl, N. N., van Gerpen, J. A., Uitti, R. J., Wszolek, Z. K., Graff-Radford, N. R., & Dickson, D. W. (2018). Daytime sleepiness in dementia with Lewy bodies is associated with neuronal depletion of the nucleus basalis of Meynert. *Parkinsonism & Related Disorders*, 50, 99–103. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.003>

Kashiwagi, M., Kanuka, M., Tanaka, K., Fujita, M., Nakai, A., Tatsuzawa, C., Kobayashi, K., Ikeda, K., & Hayashi, Y. (2021). Impaired wakefulness and rapid eye movement sleep in dopamine-deficient mice. *Molecular Brain*, 14(1), 1–4. <https://doi.org/10.1186/S13041-021-00879-3/FIGURES/1>

Kato, S., Watanabe, H., Senda, J., Hirayama, M., Ito, M., Atsuta, N., Kaga, T., Katsuno, M., Naganawa, S., & Sobue, G. (2012). Widespread cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with excessive daytime sleepiness. *Journal of Neurology*, 259(2), 318–326. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6187-6>

Kazmi, H., Walker, Z., Booij, J., Khan, F., Shah, S., Sudre, C. H., Buckman, J. E. J., & Schrag, A. E. (2021). Late onset depression: Dopaminergic deficit and clinical features of prodromal Parkinson's disease: A cross-sectional study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 92(2), 158–164. <https://doi.org/10.1136/JNNP-2020-324266>

Keller, M., Zweerings, J., Klasen, M., Zvyagintsev, M., Iglesias, J., Mendoza Quiñones, R., & Mathiak, K. (2021). fMRI Neurofeedback-Enhanced Cognitive Reappraisal Training in Depression: A Double-

- Blind Comparison of Left and Right vIPFC Regulation. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 715898. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.715898>
- Killgore, W. D. S., Schwab, Z. J., Kipman, M., DelDonno, S. R., & Weber, M. (2012). Voxel-based morphometric gray matter correlates of daytime sleepiness. *Neuroscience Letters*, 518(1), 10–13. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.04.029>
- Kim, H. J., Kim, S. J., & Lee, S. A. (2020). Severity of idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder correlates with depression and alexithymia. *Sleep Medicine*, 74, 25–30. <https://doi.org/10.1016/J.SLEEP.2020.05.039>
- Kimura, K., Tachibana, N., Kohyama, J., Otsuka, Y., Fukazawa, S., & Waki, R. (2000). A discrete pontine ischemic lesion could cause REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 55(6), 894–895. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.6.894>
- Kuring, J. K., Mathias, J. L., & Ward, L. (2018). Prevalence of Depression, Anxiety and PTSD in People with Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 28(4), 393–416. <https://doi.org/10.1007/S11065-018-9396-2>
- Lee, K., Baron, K., Soca, R., & Attarian, H. (2016). The Prevalence and Characteristics of REM Sleep without Atonia (RSWA) in Patients Taking Antidepressants. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 12(3), 351–355. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5582>
- Li, B. J., Friston, K., Mody, M., Wang, H. N., Lu, H. B., & Hu, D. W. (2018). A brain network model for depression: From symptom understanding to disease intervention. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 24(11), 1004–1019. <https://doi.org/10.1111/CNS.12998>
- Li, S. X., Wing, Y. K., Lam, S. P., Zhang, J., Yu, M. W. M., Ho, C. K. W., Tsoh, J., & Mok, V. (2010). Validation of a new REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-HK). *Sleep Medicine*, 11(1), 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.06.008>
- Li, Y., Huang, P., Guo, T., Guan, X., Gao, T., Sheng, W., Zhou, C., Wu, J., Song, Z., Xuan, M., Gu, Q., Xu, X., Yang, Y., & Zhang, M. (2020). Brain structural correlates of depressive symptoms in Parkinson's disease patients at different disease stage. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 296, 111029. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRESNS.2019.111029>
- Lin, C. H., Lin, J. W., Liu, Y. C., Chang, C. H., & Wu, R. M. (2015). Risk of Parkinson's disease following anxiety disorders: A nationwide population-based cohort study. *European Journal of Neurology*, 22(9), 1280–1287. <https://doi.org/10.1111/ene.12740>
- Lin, J. Y., Zhang, L. Y., Cao, B., Wei, Q. Q., Ou, R. W., Hou, Y. B., Liu, K. C., Xu, X. R., Jiang, Z., Gu, X. J., Liu, J., & Shang, H. F. (2020). Sleep-related symptoms in multiple system atrophy: determinants and impact on disease severity. *Chinese Medical Journal*, 134(6), 690–698. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001211>
- Littner, M. R., Kushida, C., Wise, M., Davila, D. G., Morgenthaler, T., Lee-Chiong, T., Hirshkowitz, M., Loubé, D. L., Bailey, D., Berry, R. B., Kapen, S., & Kramer, M. (2005). Practice Parameters for Clinical Use of the Multiple Sleep Latency Test and the Maintenance of Wakefulness Test. *Sleep*, 28(1),

113–121. <https://doi.org/10.1093/SLEEP/28.1.113>

- Luking, K. R., Pagliaccio, D., Luby, J. L., & Barch, D. M. (2016). Reward Processing and Risk for Depression Across Development. *Trends in Cognitive Sciences*, 20(6), 456–468. <https://doi.org/10.1016/J.TICS.2016.04.002>
- Luo, C., Song, W., Chen, Q., Yang, J., Gong, Q., & Shang, H.-F. (2016). Cortical thinning in drug-naive Parkinson's disease patients with depression. *Journal of Neurology*, 263(10), 2114–2119. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8241-x>
- Luo, Q., Chen, J., Li, Y., Wu, Z., Lin, X., Yao, J., Yu, H., Peng, H., & Wu, H. (2022). Altered regional brain activity and functional connectivity patterns in major depressive disorder: A function of childhood trauma or diagnosis? *Journal of Psychiatric Research*, 147, 237–247. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2022.01.038>
- Ma, J. F., Hou, M. M., Tang, H. D., Gao, X., Liang, L., Zhu, L. F., Zhou, Y., Zha, S. Y., Cui, S. S., Du, J. J., Li, G., Liu, J., & Chen, S. Di. (2016). REM sleep behavior disorder was associated with Parkinson's disease: A community-based study. *BMC Neurology*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0640-1>
- Ma, X., Su, W., Li, S., Li, C., Wang, R., Chen, M., & Chen, H. (2018). Cerebellar atrophy in different subtypes of Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 392, 105–112. <https://doi.org/10.1016/J.JNS.2018.06.027>
- Mahlknecht, P., Seppi, K., Frauscher, B., Kiechl, S., Willeit, J., Stockner, H., Djamshidian, A., Nocker, M., Rastner, V., Defrancesco, M., Rungger, G., Gasperi, A., Poewe, W., & Högl, B. (2015). Probable RBD and association with neurodegenerative disease markers: A population-based study. *Movement Disorders*, 30(10), 1417–1421. <https://doi.org/10.1002/mds.26350>
- Manni, R., Ratti, P.-L., & Terzaghi, M. (2011). Secondary “incidental” REM sleep behavior disorder: Do we ever think of it? *Sleep Medicine*, 12, S50–S53. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.10.011>
- Marelli, S., Rancoita, P. M. V., Giarrusso, F., Galbiati, A., Zucconi, M., Oldani, A., Di Serio, C., & Ferini-Strambi, L. (2016). National validation and proposed revision of REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ). *Journal of Neurology*, 263(12), 2470–2475. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8285-y>
- Massicotte-Marquez, J., Decary, A., Gagnon, J. F., Vendette, M., Mathieu, A., Postuma, R. B., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2008). Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 70(15), 1250–1257. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000286943.79593.a6>
- Matar, E., Ehgoetz Martens, K. A., Halliday, G. M., & Lewis, S. J. G. (2020). Clinical features of Lewy body dementia: insights into diagnosis and pathophysiology. *Journal of Neurology*, 267(2), 380–389. <https://doi.org/10.1007/S00415-019-09583-8>
- Matar, E., Shine, J. M., Halliday, G. M., & Lewis, S. J. G. (2020). Cognitive fluctuations in Lewy body dementia: Towards a pathophysiological framework. *Brain*, 143(1), 31–46. <https://doi.org/10.1093/brain/awz311>

- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J.-P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *89*(1), 88–100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>
- McKenna, D., & Peever, J. (2017). Degeneration of rapid eye movement sleep circuitry underlies rapid eye movement sleep behavior disorder. *Movement Disorders*, *32*(5), 636–644. <https://doi.org/10.1002/mds.27003>
- Mechelli, A., Price, C., Friston, K., & Ashburner, J. (2005). Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. *Current Medical Imaging Reviews*, *1*(2), 105–113. <https://doi.org/10.2174/1573405054038726>
- Mei, J., Rahayel, S., Desrosiers, C., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Carrier, J., Monchi, O., Frasnelli, J., & Gagnon, J.-F. (2021). Identification of REM Sleep Behavior Disorder by Magnetic Resonance Imaging and Machine Learning. *MedRxiv*, 2021.09.18.21263779. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.18.21263779v2%0Ahttps://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.18.21263779v2.abstract>
- Menza, M., Robertson-Hoffman, D. E., & Bonapace, A. S. (1993). Parkinson's disease and anxiety: Comorbidity with depression. *Biological Psychiatry*, *34*(7), 465–470. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90237-8](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90237-8)
- Miglis, M. G., Adler, C. H., Antelmi, E., Arnaldi, D., Baldelli, L., Boeve, B. F., Cesari, M., Dall'Antonia, I., Diederich, N. J., Doppler, K., Dušek, P., Ferri, R., Gagnon, J. F., Gan-Or, Z., Hermann, W., Högl, B., Hu, M. T., Iranzo, A., Janzen, A., ... Oertel, W. H. (2021). Biomarkers of conversion to α -synucleinopathy in isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. *The Lancet Neurology*, *20*(8), 671–684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00176-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00176-9)
- Montoya-Martinez, M., Arbus, C., & Virecoulon Giudici, K. (2023). Depressive Symptoms in Older Adults via Multimodal Markers on Magnetic Resonance Imaging: a Literature Review. *Journal of Aging Research and Lifestyle*, *12*, 4–13. <https://doi.org/10.14283/jarlife.2023.2>
- Navarta-Sánchez, M. V., Senosiain García, J. M., Riverol, M., Ursúa Sesma, M. E., Díaz de Cerio Ayesa, S., Anaut Bravo, S., Caparrós Civera, N., & Portillo, M. C. (2016). Factors influencing psychosocial adjustment and quality of life in Parkinson patients and informal caregivers. *Quality of Life Research*, *25*(8), 1959–1968. <https://doi.org/10.1007/S11136-015-1220-3/TABLES/6>
- Ohayon, M. M., Caulet, M., & Priest, R. G. (1997). Violent behavior during sleep. *Journal of Clinical Psychiatry*, *58*(8), 369–376. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4557-7051-9.00101-7>
- Olson, E. J., Boeve, B. F., & Silber, M. H. (2000). Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*, *123*(2), 331–339. <https://doi.org/10.1093/brain/123.2.331>
- Oosterwijk, C. S., Vriend, C., Berendse, H. W., van der Werf, Y. D., & van den Heuvel, O. A. (2018). Anxiety in Parkinson's disease is associated with reduced structural covariance of the striatum. *Journal of Affective Disorders*, *240*, 113–120. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2018.07.053>

- Palejwala, A. H., Dadario, N. B., Young, I. M., O'Connor, K., Briggs, R. G., Conner, A. K., O'Donoghue, D. L., & Sughrue, M. E. (2021). Anatomy and White Matter Connections of the Lingual Gyrus and Cuneus. *World Neurosurgery*, *151*, e426–e437. <https://doi.org/10.1016/J.WNEU.2021.04.050>
- Palma, J., Fernandez-Cordon, C., & Coon, E. (2015). Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. *Clinical Autonomic*. <http://link.springer.com/article/10.1007/s10286-015-0279-9>
- Pao, W. C., Boeve, B. F., Ferman, T. J., Lin, S. C., Smith, G. E., Knopman, D. S., Graff-Radford, N. R., Petersen, R. C., Parisi, J. E., Dickson, D. W., & Silber, M. H. (2013). Polysomnographic findings in dementia with lewy bodies. In *Neurologist* (Vol. 19, Issue 1, pp. 1–6). <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31827c6bdd>
- Patenaude, B., Smith, S. M., Kennedy, D. N., & Jenkinson, M. (2011). A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *NeuroImage*, *56*(3), 907–922. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.046>
- Pizzagalli, D. A., & Roberts, A. C. (2021). Prefrontal cortex and depression. *Neuropsychopharmacology* *2021 47:1*, *47*(1), 225–246. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01101-7>
- Plazzi, G., Montagna, P., Meletti, S., & Lugaresi, E. (2002). Polysomnographic study of sleeplessness and oneiricisms in the alcohol withdrawal syndrome. *Sleep Medicine*, *3*(3), 279–282. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(02\)00014-X](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(02)00014-X)
- Pontone, G. M., Dissanayka, N., Apostolova, L., Brown, R. G., Dobkin, R., Dujardin, K., Friedman, J. H., Leentjens, A. F. G., Lenze, E. J., Marsh, L., Mari, L., Monchi, O., Richard, I. H., Schrag, A., Strafella, A. P., Vernaleo, B., Weintraub, D., & Mari, Z. (2019). Report from a multidisciplinary meeting on anxiety as a non-motor manifestation of Parkinson's disease. *Npj Parkinson's Disease*, *5*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41531-019-0102-8>
- Pontone, G. M., Williams, J. R., Anderson, K. E., Chase, G., Goldstein, S. A., Grill, S., Hirsch, E. S., Lehmann, S., Little, J. T., Margolis, R. L., Rabins, P. V., Weiss, H. D., & Marsh, L. (2009). Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *24*(9), 1333–1338. <https://doi.org/10.1002/mds.22611>
- Postuma, R. B., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D. J., Hawkes, C. H., Oertel, W., & Ziemssen, T. (2012). Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *27*(5), 617–626. <https://doi.org/10.1002/mds.24996>
- Postuma, R. B., Arnulf, I., Hogl, B., Iranzo, A., Miyamoto, T., Dauvilliers, Y., Oertel, W., Ju, Y.-E., Puligheddu, M., Jennum, P., Pelletier, A., Wolfson, C., Leu-Semenescu, S., Frauscher, B., Miyamoto, M., Cochen De Cock, V., Unger, M. M., Stiasny-Kolster, K., Livia Fantini, M., & Montplaisir, J. Y. (2012). A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: A multicenter validation study. *Movement Disorders*, *27*(7), 913–916. <https://doi.org/10.1002/mds.25037>
- Postuma, R. B., Gagnon, J.-F., Bertrand, J.-A., Genier Marchand, D., & Montplaisir, J. Y. (2015). Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: Preparing for neuroprotective trials. *Neurology*, *84*(11), 1104–1113. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001364>

- Postuma, R. B., Gagnon, J.-F., Pelletier, A., & Montplaisir, J. Y. (2017). Insomnia and somnolence in idiopathic RBD: a prospective cohort study. *Npj Parkinson's Disease*, 3(1), 9. <https://doi.org/10.1038/s41531-017-0011-7>
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Génier Marchand, D., & Montplaisir, J. Y. (2015). Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: Preparing for neuroprotective trials. *Neurology*, 84(11), 1104–1113. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001364>
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., & Montplaisir, J. Y. (2009). Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain*, 132(Pt 12), 3298–3307. <https://doi.org/10.1093/brain/awp244>
- Postuma, R. B., Iranzo, A., Hu, M., Högl, B., Boeve, B. F., Manni, R., Oertel, W. H., Arnulf, I., Ferini-Strambi, L., Puligheddu, M., Antelmi, E., Cochen De Cock, V., Arnaldi, D., Mollenhauer, B., Videnovic, A., Sonka, K., Jung, K.-Y., Kunz, D., Dauvilliers, Y., ... Pelletier, A. (2019). Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*, 142(3), 744–759. <https://doi.org/10.1093/brain/awz030>
- Postuma, R. B., Lanfranchi, P. A., Blais, H., Gagnon, J. F., & Montplaisir, J. Y. (2010). Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Movement Disorders*, 25(14), 2304–2310. <https://doi.org/10.1002/mds.23347>
- Postuma, R. B., Lang, A. E., Massicotte-Marquez, J., & Montplaisir, J. (2006). Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 66(6), 845–851. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000203648.80727.5b>
- Pyatigorskaya, N., Yahia-Cherif, L., Valabregue, R., Gaurav, R., Gargouri, F., Ewencyk, C., Gallea, C., Fernandez-Vidal, S., Arnulf, I., Vidailhet, M., & Lehericy, S. (2021). Parkinson Disease Propagation Using MRI Biomarkers and Partial Least Squares Path Modeling. *Neurology*, 96(3), e460–e471. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011155>
- Qu, W. M., Xu, X. H., Yan, M. M., Wang, Y. Q., Urade, Y., & Huang, Z. L. (2010). Essential role of dopamine d2 receptor in the maintenance of wakefulness, but not in homeostatic regulation of sleep, in mice. *Journal of Neuroscience*, 30(12), 4382–4389. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4936-09.2010>
- Rahayel, S., Gaubert, M., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Carrier, J., Monchi, O., Rémillard-Pelchat, D., Bourgouin, P.-A., Panisset, M., Chouinard, S., Joubert, S., & Gagnon, J.-F. (2019). Brain atrophy in Parkinson's disease with polysomnography-confirmed REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 42(6). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz062>
- Rahayel, S., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Mišić, B., Tremblay, C., Vo, A., Lewis, S., Matar, E., Ehgoetz Martens, K., Blanc, F., Yao, C., Carrier, J., Monchi, O., Gaubert, M., Dagher, A., & Gagnon, J. F. (2021). A Prodromal Brain-Clinical Pattern of Cognition in Synucleinopathies. *Annals of Neurology*, 89(2), 341–357. <https://doi.org/10.1002/ana.25962>
- Riva, F., Lenger, M., Kronbichler, M., Lamm, C., & Silani, G. (2022). The role of right supra-marginal gyrus and secondary somatosensory cortex in age-related differences in human emotional egocentricity. *Neurobiology of Aging*, 112, 102–110. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2022.01.002>

- Rizvi, S. J., Pizzagalli, D. A., Sproule, B. A., & Kennedy, S. H. (2016). Assessing anhedonia in depression: Potentials and pitfalls. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *65*, 21–35. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.004>
- Runia, N., Yücel, D. E., Lok, A., de Jong, K., Denys, D. A. J. P., van Wingen, G. A., & Bergfeld, I. O. (2022). The neurobiology of treatment-resistant depression: A systematic review of neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *132*, 433–448. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.12.008>
- Rupprechter, S., Stankevicius, A., Huys, Q. J. M., Steele, J. D., & Seriès, P. (2018). Major Depression Impairs the Use of Reward Values for Decision-Making. *Scientific Reports*, *8*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31730-w>
- Sasai, T., Matsuura, M., Wing, Y. K., & Inoue, Y. (2012). Validation of the Japanese version of the REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-JP). *Sleep Medicine*, *13*(7), 913–918. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.04.011>
- Schenck, C. H. (2003). REM sleep behaviour disorder (RBD) delayed emergence of parkinsonism and/or dementia in 65% of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and an analysis of the maximum and minimum tonic and/or phasic electromyographic abnormalities found during R. *Sleep*, *26*, A316.
- Schenck, C. H., Boeve, B. F., & Mahowald, M. W. (2013). Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A 16-year update on a previously reported series. *Sleep Medicine*, *14*(8), 744–748. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.009>
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G., & Mahowald, M. W. (1986). Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*, *9*(2), 293–308.
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., & Mahowald, M. W. (1996). Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology*, *46*(2), 388–393. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.2.388>
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Patterson, A. L., & Mahowald, M. W. (1987). Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Treatable Parasomnia Affecting Older Adults. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *257*(13), 1786–1789. <https://doi.org/10.1001/jama.1987.03390130104038>
- Schenck, C. H., Lee, S. A., Bornemann, M. A. C., & Mahowald, M. W. (2009). Potentially Lethal Behaviors Associated With Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Review of the Literature and Forensic Implications. *Journal of Forensic Sciences*, *54*(6), 1475–1484. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2009.01163.x>
- Schenck, C. H., & Mahowald, M. W. (2002). REM sleep behavior disorder: Clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep*, *25*(2), 120–138. <https://doi.org/10.1093/sleep/25.2.120>
- Schrag, A., Anastasiou, Z., Ambler, G., Noyce, A., & Walters, K. (2019). Predicting diagnosis of Parkinson's

- disease: A risk algorithm based on primary care presentations. *Movement Disorders*, 34(4), 480–486. <https://doi.org/10.1002/MDS.27616>
- Schrag, A., Horsfall, L., Walters, K., Noyce, A., & Petersen, I. (2015). Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *The Lancet Neurology*, 14(1), 57–64. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70287-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70287-X)
- Schultz, W. (2016). Reward functions of the basal ganglia. *Journal of Neural Transmission*, 123(7), 679–693. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1510-0>
- Schumacher, J., Peraza, L. R., Firbank, M., Thomas, A. J., Kaiser, M., Gallagher, P., O'Brien, J. T., Blamire, A. M., & Taylor, J. P. (2019). Dysfunctional brain dynamics and their origin in Lewy body dementia. *Brain*, 142(6), 1767–1782. <https://doi.org/10.1093/brain/awz069>
- Segers, K., Benoit, F., Meyts, J. M., & Surquin, M. (2020). Anxiety symptoms are quantitatively and qualitatively different in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease in the years preceding clinical diagnosis. *Psychogeriatrics*, 20(3), 242–246. <https://doi.org/10.1111/PSYG.12490>
- Seritan, A. L., Rienas, C., Duong, T., Delucchi, K., & Ostrem, J. L. (2019). Ages at onset of anxiety and depressive disorders in parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 31(4), 346–352. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.18090201>
- Serra-Blasco, M., Radua, J., Soriano-Mas, C., Gómez-Benlloch, A., Porta-Casteràs, D., Carulla-Roig, M., Albajes-Eizagirre, A., Arnone, D., Klauser, P., Canales-Rodríguez, E. J., Hilbert, K., Wise, T., Cheng, Y., Kandilarova, S., Mataix-Cols, D., Vieta, E., Via, E., & Cardoner, N. (2021). Structural brain correlates in major depression, anxiety disorders and post-traumatic stress disorder: A voxel-based morphometry meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 129, 269–281. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.002>
- Shan, X., Cui, X., Liu, F., Li, H., Huang, R., Tang, Y., Chen, J., Zhao, J., Guo, W., & Xie, G. (2021). Shared and distinct homotopic connectivity changes in melancholic and non-melancholic depression. *Journal of Affective Disorders*, 287, 268–275. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2021.03.038>
- Shen, Q., Liu, Y., Guo, J., Zhang, H., Xiang, Y., Liao, H., Cai, S., Zhou, B., Wang, M., Liu, S., Yi, J., Zhang, Z., & Tan, C. (2022). Impaired white matter microstructure associated with severe depressive symptoms in patients with PD. *Brain Imaging and Behavior*, 16(1), 169–175. <https://doi.org/10.1007/S11682-021-00488-7>
- Shen, Y., & Liu, C. F. (2020). Excessive daytime sleepiness. In *Sleep Disorders in Parkinson's Disease: Management and Case Study* (pp. 67–81). Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-2481-3_8
- Sherman, S. M. (2005). Thalamic relays and cortical functioning. *Progress in Brain Research*, 149, 107–126. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)49009-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)49009-3)
- Siegel, J. M. (2011). Chapter 8 - REM sleep. In *Principles and Practice of Sleep Medicine (Fifth Edition)* (pp. 92–111). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Silani, G., Lamm, C., Ruff, C. C., & Singer, T. (2013). Right Supramarginal Gyrus Is Crucial to Overcome

- Emotional Egocentricity Bias in Social Judgments. *Journal of Neuroscience*, 33(39), 15466–15476. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1488-13.2013>
- Simuni, T., Caspell-Garcia, C., Coffey, C., Chahine, L. M., Lasch, S., Oertel, W. H., Mayer, G., Högl, B., Postuma, R., Videnovic, A., Amara, A. W., & Marek, K. (2015). Correlates of excessive daytime sleepiness in de novo Parkinson's disease: A case control study. *Movement Disorders*, 30(10), 1371–1381. <https://doi.org/10.1002/mds.26248>
- Straube, T., & Miltner, W. H. R. (2011). Attention to aversive emotion and specific activation of the right insula and right somatosensory cortex. *NeuroImage*, 54(3), 2534–2538. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2010.10.010>
- Su, W., Liu, H., Jiang, Y., Li, S., Jin, Y., Yan, C., & Chen, H. (2021). Correlation between depression and quality of life in patients with Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 202, 106523. <https://doi.org/10.1016/J.CLINEURO.2021.106523>
- Sunwoo, J. S., Kim, Y. J., Byun, J. I., Kim, T. J., Jun, J. S., Lee, S. T., Jung, K. H., Park, K. II, Chu, K., Kim, M., Lee, S. K., Kim, H. J., Schenck, C. H., & Jung, K. Y. (2020). Comorbid depression is associated with a negative treatment response in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Journal of Clinical Neurology (Korea)*, 16(2), 261–269. <https://doi.org/10.3988/jcn.2020.16.2.261>
- Surdhar, I., Gee, M., Bouchard, T., Coupland, N., Malykhin, N., & Camicioli, R. (2012). Intact limbic-prefrontal connections and reduced amygdala volumes in Parkinson's disease with mild depressive symptoms. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(7), 809–813. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.03.008>
- Szatmari, S., Illigens, B. M.-W., Siepmann, T., Pinter, A., Takats, A., & Bereczki, D. (2017). Neuropsychiatric symptoms in untreated Parkinson's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 815–826. <https://doi.org/10.2147/NDT.S130997>
- Tetsuka, S. (2021). Depression and Dementia in Older Adults: A Neuropsychological Review. *Aging and Disease*, 12(8), 1920. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0526>
- Thobois, S., Prange, S., Sgambato-Faure, V., Tremblay, L., & Broussolle, E. (2017). Imaging the Etiology of Apathy, Anxiety, and Depression in Parkinson's Disease: Implication for Treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17, 1–8. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0788-0>
- Tinaz, S., Courtney, M. G., & Stern, C. E. (2011). Focal cortical and subcortical atrophy in early Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(3), 436–441. <https://doi.org/10.1002/mds.23453>
- Trnka, R., Hašto, J., Čábelková, I., Kuška, M., Tavel, P., & Nikolai, T. (2018). Amygdala and emotionality in Parkinson's disease: An integrative review of the neuropsychological evidence. *Neuroendocrinology Letters*, 39(2), 105–110.
- Trotzke, P., Starcke, K., Pedersen, A., & Brand, M. (2021). Dorsal and ventral striatum activity in individuals with buying-shopping disorder during cue-exposure: A functional magnetic resonance imaging study. *Addiction Biology*, 26(6). <https://doi.org/10.1111/adb.13073>
- Valli, K., Frauscher, B., Gschliesser, V., Wolf, E., Falkenstetter, T., Schönwald, S. V., Ehrmann, L., Zangerl,

- A., Marti, I., Boesch, S. M., Revonsuo, A., Poewe, W., & Högl, B. (2012). Can observers link dream content to behaviours in rapid eye movement sleep behaviour disorder? A cross-sectional experimental pilot study. *Journal of Sleep Research*, *21*(1), 21–29. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2011.00938.x>
- van Mierlo, T. J., Chung, C., Foncke, E. M., Berendse, H. W., & van den Heuvel, O. A. (2015). Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased hippocampus and amygdala volume. *Movement Disorders*, *30*(2), 245–252. <https://doi.org/10.1002/mds.26112>
- Vetrivelan, R., Qiu, M. H., Chang, C., & Lu, J. (2010). Role of basal ganglia in sleep-wake regulation: Neural circuitry and clinical significance. *Frontiers in Neuroanatomy*, *4*, 145. <https://doi.org/10.3389/fnana.2010.00145>
- Vilas, D., Iranzo, A., Pont-Sunyer, C., Serradell, M., Gaig, C., Santamaria, J., & Tolosa, E. (2015). Brainstem raphe and substantia nigra echogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder with comorbid depression. *Journal of Neurology*, *262*(7), 1665–1672. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7745-0>
- Volkow, N. D., Tomasi, D., Wang, G. J., Telang, F., Fowler, J. S., Logan, J., Benveniste, H., Kim, R., Thanos, P. K., & Ferré, S. (2012). Evidence That Sleep Deprivation Downregulates Dopamine D2R in Ventral Striatum in the Human Brain. *Journal of Neuroscience*, *32*(19), 6711–6717. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0045-12.2012>
- Vriend, C., Boedhoe, P. S. W., Rutten, S., Berendse, H. W., Van Der Werf, Y. D., & Van Den Heuvel, O. A. (2016). A smaller amygdala is associated with anxiety in Parkinson's disease: A combined FreeSurfer - VBM study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *87*(5), 493–500. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310383>
- Wang, H., Xu, J., Yu, M., Ma, X., Li, Y., Pan, C., Ren, J., & Liu, W. (2022). Altered Functional Connectivity of Ventral Striatum Subregions in De-novo Parkinson's Disease with Depression. *Neuroscience*, *491*, 13–22. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2022.03.032>
- Wang, S., Mao, S., Xiang, D., & Fang, C. (2018). Association between depression and the subsequent risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *86*, 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.05.025>
- Watson, R., Colloby, S. J., Blamire, A. M., Wesnes, K. A., Wood, J., & O'Brien, J. T. (2017). Does attentional dysfunction and thalamic atrophy predict decline in dementia with Lewy bodies? *Parkinsonism and Related Disorders*, *45*, 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.10.006>
- Wee, N., Wen, M.-C., Kandiah, N., Chander, R. J., Ng, A., Au, W. L., & Tan, L. C. S. (2016). Neural correlates of anxiety symptoms in mild Parkinson's disease: A prospective longitudinal voxel-based morphometry study. *Journal of the Neurological Sciences*, *371*, 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.10.021>
- Weintraub, D., & Burn, D. J. (2011). Parkinson's disease: The quintessential neuropsychiatric disorder. *Movement Disorders*, *26*(6), 1022–1031. <https://doi.org/10.1002/mds.23664>
- Weintraub, D., Moberg, P. J., Duda, J. E., Katz, I. R., & Stern, M. B. (2003). Recognition and Treatment of Depression in Parkinson's Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *16*(3), 178–183.

<https://doi.org/10.1177/0891988703256053>

- Wen, M.-C., Chan, L. L., Tan, L. C. S., & Tan, E. K. (2016). Depression, anxiety, and apathy in Parkinson's disease: insights from neuroimaging studies. *European Journal of Neurology*, *23*(6), 1001–1019. <https://doi.org/10.1111/ene.13002>
- Wen, M. C., Chan, L. L., Tan, L. C. S., & Tan, E. K. (2017). Mood and neural correlates of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, *136*(2), 84–96. <https://doi.org/10.1111/ane.12704>
- Weyer, A., Minnerop, M., Abele, M., & Klockgether, T. (2006). REM sleep behavioral disorder in pure autonomic failure (PAF). *Neurology*, *66*(4), 608–609. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000198251.94422.F3>
- White, C., Hill, E. A., Morrison, I., & Riha, R. L. (2012). Diagnostic delay in REM sleep behavior disorder (RBD). *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *8*(2), 133–136. <https://doi.org/10.5664/jcsm.1762>
- Wing, Y. K., Lam, S. P., Zhang, J., Leung, E., Ho, C. L., Chen, S., Cheung, M. K., Li, S. X., Chan, J. W. Y., Mok, V., Tsoh, J., Chan, A., & Ho, C. K. W. (2015). Reduced striatal dopamine transmission in REM sleep behavior disorder comorbid with depression. *Neurology*, *84*(5), 516–522. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001215>
- Wise, R. A. (2009). Roles for nigrostriatal-not just mesocorticolimbic-dopamine in reward and addiction. *Trends in Neurosciences*, *32*(10), 517–524. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.06.004>
- Witt, I., Ganjavi, H., & Macdonald, P. (2019). Relationship between Freezing of Gait and Anxiety in Parkinson's Disease Patients: A Systemic Literature Review. *Parkinson's Disease*, *2019*. <https://doi.org/10.1155/2019/6836082>
- Wyman-Chick, K. A., O'Keefe, L. R., Weintraub, D., Armstrong, M. J., Rosenbloom, M., Martin, P. K., Barclay, T. R., & Barrett, M. J. (2022). Prodromal dementia with Lewy bodies: Evolution of symptoms and predictors of dementia onset. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *35*(4), 527. <https://doi.org/10.1177/08919887211023586>
- Xiang, Y. Q., Xu, Q., Sun, Q. Y., Wang, Z. Q., Tian, Y., Fang, L. J., Yang, Y., Tan, J. Q., Yan, X. X., Tang, B. S., & Guo, J. F. (2019). Clinical features and correlates of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, *10*, 121. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00121>
- Xu, Z., Anderson, K. N., Saffari, S. E., Lawson, R. A., Chaudhuri, K. R., Brooks, D., & Pavese, N. (2021). Progression of sleep disturbances in Parkinson's disease: a 5-year longitudinal study. *Journal of Neurology*, *268*(1), 312–320. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10140-X>
- Yeshurun, Y., Nguyen, M., & Hasson, U. (2021). The default mode network: where the idiosyncratic self meets the shared social world. *Nature Reviews Neuroscience*, *22*(3), 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-00420-w>
- Yoo, S. W., Oh, Y. S., Ryu, D. W., Lee, K. S., Lyoo, C. H., & Kim, J. S. (2020). Low thalamic monoamine transporter availability is related to excessive daytime sleepiness in early Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, *41*(5), 1081–1087. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04206-6>

- Yousaf, T., Pagano, G., Niccolini, F., & Politis, M. (2018a). Excessive daytime sleepiness may be associated with caudate denervation in Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *387*, 220–227. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.032>
- Yousaf, T., Pagano, G., Niccolini, F., & Politis, M. (2018b). Increased dopaminergic function in the thalamus is associated with excessive daytime sleepiness. *Sleep Medicine*, *43*, 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.11.1137>
- Zanigni, S., Sambati, L., Evangelisti, S., Testa, C., Calandra-Buonaura, G., Manners, D. N., Terlizzi, R., Poda, R., Oppi, F., Lodi, R., Cortelli, P., Tonon, C., & BoProPark Study Group, on behalf of the B. S. (2017). Precuneal Thickness and Depression in Parkinson Disease. *Neuro-Degenerative Diseases*, *17*(2–3), 97–102. <https://doi.org/10.1159/000450614>
- Zhang, L. Y., Cao, B., Zou, Y. T., Wei, Q. Q., Ou, R. W., Zhao, B., Wu, Y., & Shang, H. F. (2018). Depression and anxiety in multiple system atrophy. *Acta Neurologica Scandinavica*, *137*(1), 33–37. <https://doi.org/10.1111/ane.12804>
- Zhang, X., Sun, X., Wang, J., Tang, L., & Xie, A. (2017). Prevalence of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) in Parkinson's disease: a meta and meta-regression analysis. *Neurological Sciences*, *38*(1), 163–170. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2744-1>
- Zhou, H. X., Chen, X., Shen, Y. Q., Li, L., Chen, N. X., Zhu, Z. C., Castellanos, F. X., & Yan, C. G. (2020). Rumination and the default mode network: Meta-analysis of brain imaging studies and implications for depression. *NeuroImage*, *206*, 116287. <https://doi.org/10.1016/j.NEUROIMAGE.2019.116287>
- Zhou, J., Zhang, J., Lam, S. P., Chan, J. W., Mok, V., Chan, A., Li, S. X., Liu, Y., Tang, X., Yung, W. H., & Wing, Y. K. (2017). Excessive Daytime Sleepiness Predicts Neurodegeneration in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, *21*(9), 1432–1438. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx041>
- Zhu, K., van Hilten, J. J., & Marinus, J. (2016). Course and risk factors for excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *24*, 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.01.020>
- Zhu, Y., Song, X., Xu, M., Hu, X., Li, E., Liu, J., & Yuan, Y. (2016). Impaired interhemispheric synchrony in Parkinson's disease with depression. *Scientific Reports*, *6*(1), 1–9. <https://www.nature.com/articles/srep27477>
- Zilverstand, A., Parvaz, M. A., & Goldstein, R. Z. (2017). Neuroimaging cognitive reappraisal in clinical populations to define neural targets for enhancing emotion regulation. A systematic review. *NeuroImage*, *151*, 105. <https://doi.org/10.1016/j.NEUROIMAGE.2016.06.009>
- Zolfaghari, S., Yao, C. W., Wolfson, C., Pelletier, A., & Postuma, R. B. (2022). Sleep Disorders and Future Diagnosis of Parkinsonism: A Prospective Study Using the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Journal of Parkinson's Disease*, *12*(1), 257–266. <https://doi.org/10.3233/JPD-212796>