

Université de Montréal

**Le sommeil des personnes atteintes de schizophrénie :
résultats d'études par questionnaire, polysomnographie
et analyse spectrale de l'EEG en sommeil paradoxal**

par

Julie Poulin

Programme Ph.D. en sciences biomédicales

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de Ph.D.

en sciences biomédicales

juin, 2009

© Julie Poulin, 2009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Le sommeil des personnes atteintes de schizophrénie :
résultats d'études par questionnaire, polysomnographie et
analyse spectrale de l'EEG en sommeil paradoxal

présentée par :

Julie Poulin

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Stéphane Potvin, président-rapporteur
Roger Godbout, directeur de recherche
Emmanuel Stip, codirecteur
Boutheina Jemel, membre du jury
Anne Germain, examinateur externe
Marie Dumont, représentante du doyen de la FES

Résumé

Les personnes atteintes de schizophrénie peuvent présenter un sommeil anormal même lorsqu'elles sont stables cliniquement sous traitements pharmacologiques. Les études présentées dans cette thèse ont pour but de mesurer le sommeil afin de mieux comprendre les dysfonctions des mécanismes cérébraux pouvant être impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie.

Les trois études présentées dans cette thèse rapportent des résultats sur le sommeil dans la schizophrénie à trois niveaux d'analyse chez trois groupes différents de patients. Le premier niveau est subjectif et décrit le sommeil à l'aide d'un questionnaire administré chez des personnes atteintes de schizophrénie cliniquement stables sous traitements pharmacologiques. Le deuxième niveau est objectif et évalue le sommeil par une méta-analyse des études polysomnographiques chez des patients atteints de schizophrénie ne recevant pas de traitement pharmacologique. Le troisième niveau est micro-structurel et utilise l'analyse spectrale de l'électroencéphalogramme (EEG) afin de caractériser le sommeil paradoxal de patients en premier épisode aigu de schizophrénie avant le début du traitement pharmacologique.

La première étude montre que, lorsqu'évaluées par un questionnaire de sommeil, les personnes atteintes de schizophrénie cliniquement stables sous traitements pharmacologiques rapportent prendre plus de temps à s'endormir, se coucher plus tôt et se lever plus tard, passer plus de temps au lit et faire plus de siestes comparativement aux participants sains. Aussi, tout comme les participants sains, les personnes atteintes de schizophrénie rapportent un nombre normal d'éveils nocturnes, se disent normalement satisfaites de leur sommeil et se sentent normalement reposées au réveil.

La deuxième étude révèle qu'objectivement, lorsque les études polysomnographiques effectuées chez des patients non traités sont soumises à une méta-analyse, les personnes atteintes de schizophrénie montrent une augmentation du délai

d'endormissement, une diminution du temps total en sommeil, une diminution de l'efficacité du sommeil et une augmentation de la durée des éveils nocturnes comparativement aux participants sains. Les patients en arrêt aigu de traitement ont des désordres plus sévères au niveau de ces variables que les patients jamais traités. Seulement les patients jamais traités ont une diminution du pourcentage de stade 2 comparativement aux participants sains. La méta-analyse ne révèle pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal.

La troisième étude, portant sur l'analyse spectrale de l'EEG en sommeil paradoxal, montre une diminution de l'amplitude relative de la bande de fréquence alpha dans les régions frontales, centrales et temporales et montre une augmentation de l'amplitude relative de la bande de fréquence bêta2 dans la région occipitale chez les personnes en premier épisode de schizophrénie jamais traitées comparativement aux participants sains. L'activité alpha absolue est positivement corrélée aux symptômes négatifs dans les régions frontales, centrales et temporales et négativement corrélée aux symptômes positifs dans la région occipitale. L'activité beta2 absolue ne montre pas de corrélation significative avec les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

Ces résultats sont discutés suivant la possibilité que des dysfonctions au niveau des mécanismes de la vigilance seraient impliquées dans la physiopathologie de la schizophrénie.

Mots-clés : Électroencéphalogramme, hypersomnie, insomnie, méta-analyse, physiopathologie, psychiatrie, schizophrène, trouble psychotique, vigilance.

Abstract

Patients with schizophrenia may have an abnormal sleep even when clinically stable under pharmacological treatments. In the present thesis, sleep studies aim at measuring central nervous system dysfunctions that can be involved in the pathophysiology of schizophrenia.

The present thesis includes three studies. These studies report results on sleep in patients with schizophrenia in a three levels analysis with three different groups of patients. The first level is subjective and describes sleep habits using a questionnaire administered to outpatients with schizophrenia clinically stable under pharmacological treatments. The second level of analysis is objective and evaluates sleep architecture using a meta-analysis of polysomnographic studies in untreated patients with schizophrenia. The third level is microstructural and uses electroencephalogram (EEG) spectral analysis to characterize REM sleep in never-treated patients with first-episode schizophrenia.

The first study shows that, when evaluated using a sleep habits questionnaire, outpatients with schizophrenia clinically stable under pharmacological treatments report increased time to fall asleep, have earlier bedtime, later risetime, spend more time in bed and do more naps compared to healthy participants. Also, similarly to healthy participants, most patients with schizophrenia report normal wake time after sleep onset, are normally satisfied about their sleep and feel normally refreshed in the morning.

The second study reveals that, objectively, when polysomnographic studies evaluating untreated patients with schizophrenia are submitted to a meta-analysis, patients with schizophrenia have increased sleep latency, reduced total sleep time, reduced sleep efficiency and increased wake time after sleep onset compared to healthy participants. Patients in acute drug withdrawal show more severe sleep disturbances in these variables compared to never treated patients. Only never treated patients show decreased stage 2 sleep duration compared to healthy participants. The meta-analysis does not reveal

significant differences between groups in regards to slow wave sleep and paradoxical sleep variables.

The third study about REM sleep EEG spectral analysis shows decreased relative alpha spectral amplitude in frontal, central and temporal cortical regions and increased relative beta2 spectral amplitude in the occipital region in never treated patients with first-episode schizophrenia compared to healthy participants. Absolute alpha spectral amplitude correlates positively with negative symptoms in the frontal, central and temporal regions and negatively with positive symptoms in the occipital region. No significant correlation has been observed between beta2 spectral amplitude and clinical symptoms of schizophrenia.

These results are discussed following the possibility that dysfunctions in the mechanisms of vigilance would be involved in the pathophysiology of schizophrenia.

Keywords : Arousal, electroencephalogram, hypersomnia, insomnia, meta-analysis, physiopathology, psychiatry, psychotic disorder, schizophrenia.

Table des matières

Page d'identification du Jury	ii
Résumé	iii
Abstract	v
Table des matières	vii
Liste des Tableaux	xi
Liste des figures	xiii
Liste des sigles et abréviations	xvi
Dédicace	xviii
Remerciements	xix
Introduction	1
1. La schizophrénie	1
1.1. Description clinique de la schizophrénie	1
1.2. Anomalies du système nerveux central observées dans la schizophrénie.....	2
1.2.1. Anomalies neurophysiologiques associées aux symptômes positifs	3
1.2.2. Anomalies neurophysiologiques associées aux symptômes négatifs.....	4
2. Le sommeil normal	5
2.1. Description des habitudes de sommeil chez l'adulte sain	5
2.2. Description du sommeil polysomnographique chez l'adulte sain	6
3. La genèse de l'EEG	8
3.1. La boucle thalamo-corticale.....	8
3.2. La genèse de l'EEG d'éveil et du sommeil chez l'adulte sain.....	9
4. L'EEG du sommeil paradoxal chez l'adulte sain.....	11

5. Le sommeil dans la schizophrénie	12
5.1. L'évaluation subjective du sommeil dans la schizophrénie par questionnaire.....	12
5.2. L'évaluation objective du sommeil dans la schizophrénie par polysomnographie	15
6. L'évaluation quantifiée de l'EEG du sommeil.....	17
6.1. Analyses quantifiées de l'EEG du sommeil lent dans la schizophrénie.....	17
6.2. Analyses quantifiées de l'EEG du sommeil paradoxal dans la schizophrénie	18
7. Analyse spectrale de l'EEG	19
7.1. Corrélats neurophysiologiques des bandes de fréquences	20
7.2. Analyse spectrale de l'EEG d'éveil dans la schizophrénie et ses corrélats cliniques	20
8. Problématique	22
9. Objectifs et hypothèses	22
9.1. Décrire les habitudes de sommeil chez les personnes atteintes de schizophrénie	22
9.2. Évaluer le sommeil polysomnographique dans la schizophrénie	23
9.3. Caractériser l'activité EEG en sommeil paradoxal dans la schizophrénie	24
Résultats: Articles de recherche	25
1. Premier article: Poulin J., Chouinard S., Pampoulova T., Lecomte Y., Stip E., Godbout R. (2009). <i>Sleep habits in middle-aged, non-hospitalized men and women with schizophrenia : a comparison with healthy controls. Psychiatry Research, in press.</i>	26
2. Deuxième article: Chouinard, S., Poulin, J., Stip E., Godbout, R. (2004). <i>Sleep in Untreated Patients with Schizophrenia: A Meta-Analysis. Schizophrenia Bulletin. 30(4): 957-967.</i>	49

3. Troisième article: Poulin J., Stip E., Godbout R. (2008). REM sleep EEG spectral analysis in patients with first-episode schizophrenia. <i>Journal of Psychiatric research</i> , 42(13):1086-1093.	82
Discussion	111
1. Résumé des résultats	111
2. Le sommeil subjectif et objectif des personnes atteintes de schizophrénie	116
2.1. Signes et symptômes d'insomnie initiale	116
2.2. Signes d'insomnie de maintien.....	116
2.3. Symptômes d'hypersomnie	119
2.4. Anomalies du sommeil lent.....	120
2.4. Anomalies du sommeil paradoxal.....	121
3. Explications proposées.....	121
3.1. Effets des traitements pharmacologiques.....	122
3.1.1. Effets des traitements pharmacologiques sur l'insomnie initiale	122
3.1.2. Effets des traitements pharmacologiques sur l'insomnie de maintien.....	123
3.1.3. Effets des traitements pharmacologiques sur l'hypersomnie	125
3.2. Influence de l'état clinique des patients sur le sommeil.....	125
3.3. Hygiène du sommeil sous-optimale.....	127
3.4. Désordres circadiens	129
4. La micro-structure du sommeil paradoxal dans la schizophrénie.....	133
4.1. Interprétation: modèle neurophysiopathologique de la schizophrénie.....	134
4.2. Appuis au modèle neurophysiopathologique proposé	136
4.3. Contribution des états de vigilance sur l'EEG quantifié	137
4.4. Influence de l'état clinique des patients sur l'EEG quantifié.....	138

4.5. Influence de l'anxiété sur l'EEG quantifié.....	138
5. Relation entre le délai d'endormissement et l'anxiété	141
6. Intégration: relations entre les troubles psychiatriques et les états de vigilance.....	142
Conclusion	146
Bibliographie.....	149
Annexes.....	xx
I. Accord des coauteurs et permission de l'éditeur	xx
II. Déclaration de l'étudiante concernant les articles	xxvi

Liste des tableaux

Premier article: *Sleep habits in middle-aged, non-hospitalized men and women with schizophrenia: a comparison with healthy controls*

Table 1. Demographic and clinical characteristics of study participants	43
Table 2. Pharmacological profile of the patients with schizophrenia sample.....	44
Table 3. Sleep variables in 150 middle-aged patients with schizophrenia (Sz) in comparison to 80 healthy controls (Ct) (mean \pm SD). Results of ANOVAs on group effects and between-groups comparisons	45
Table 5. Sleep variables in men and women with schizophrenia (Men Sz, Women Sz), and healthy control men and women (Men Ct, Women Ct). (mean \pm SD). Results of ANOVAs on Gender effects and Gender X Group Interaction and results of within-groups gender comparisons	47

Deuxième article: *Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis*

Table 1. Definition of Sleep Variables	69
Table 2. Description of the 20 Studies Included in the Meta-analysis	70
Table 3. Initial Meta-analysis on Sleep Variables.....	72
Table 4. Moderator Analysis of Neuroleptic Withdrawal on the Sleep Variables.....	73
Table 5. Moderator Analysis of Duration of Neuroleptic Withdrawal on Sleep Variable ..	75
Table 6. Moderator Analysis of SL definition on Sleep Variables.....	76
Table 7. Moderator Analysis of REML definition on Sleep Variables	77

Troisième article: *REM sleep EEG spectral analysis in patients with first-episode schizophrenia*

Table 1. Spearman's rank order correlations between BPRS positive and negative symptoms scores and absolute alpha spectral amplitude over each electrode. Asterisks indicate a significant difference between groups (*: $p < .05$).	110
--	-----

Discussion

Tableau 1. Résumé des résultats observés sur des variables du sommeil comparables entre l'étude par questionnaire et la méta-analyse des études polysomnographiques	112
Tableau 2. Résumé des autres résultats obtenus à partir de l'étude par questionnaire	114
Tableau 3. Résumé des autres résultats obtenus par la méta-analyse des études polysomnographiques	115
Tableau 4. Comparaisons entre les habitudes de sommeil des personnes satisfaites de leur sommeil et celles insatisfaites de leur sommeil dans les deux groupes : les participants sains (Ct) et les personnes atteintes de schizophrénie (Sz), (moyenne \pm écart-type).	118

Liste des figures

Deuxième article: *Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis*

Figure 1. Moderator variable analysis of presence of previous exposure to neuroleptic treatment in schizophrenia. Mean effect sizes « d » are greater in neuroleptic withdrawal patients than in never treated patients for SL, TST, SEI, S4% and REM%, but smaller for TAT..... 78

Troisième article: *REM sleep EEG spectral analysis in patients with first-episode schizophrenia*

Figure 1. Average EEG spectra profile for the total montage, in each group: 10 drug-naive participants with first-episode schizophrenia and 30 healthy controls. Results for alpha and beta2 EEG bands are detailed in the focus windows below. Sz: schizophrenia, Ct: healthy controls..... 107

Figure 2. Distribution of relative EEG activity over average total scalp (mean of the 10 electrodes) during REM sleep in 10 drug-naive subjects with first-episode schizophrenia and 30 healthy controls. Data are expressed as mean \pm SEM. Sz: schizophrenia, Ct: healthy controls. Asterisks indicate a significant difference between groups (*: $p < .05$). 108

Figure 3. EEG spectral analysis during REM sleep across cortical regions in 10 subjects with a first-episode of schizophrenia and 30 healthy controls for alpha and beta2 relative power amplitude. Data are expressed as mean \pm SEM. Sz: schizophrenia, Ct: healthy controls. Asterisks indicate a significant difference between groups (*: $p < .05$). 109

Discussion

Figure 1. Schéma représentant les variations possibles de l'amplitude circadienne sur 24h dans la population normale (ligne noire pleine) et chez les personnes atteintes de schizophrénie (lignes grises pointillées). 132

Figure 2. Corrélation entre l'activité absolue bêta2 en SP et les scores à la sous-échelle anxiété-dépression du BPRS dans la région occipitale chez 10 personnes en premier épisode de schizophrénie avant le début des traitements pharmacologiques.....	140
Figure 3. Relations entre les états de vigilance et les troubles psychiatriques.....	143

Liste des sigles et abréviations

Sigles et abréviations en français :

Ct	Contrôles
EEG	Électroencéphalogramme
EMG	Électromyogramme
EOG	Électro-oculogramme
HVA	Acide homo-vanilique
HZ	Hertz
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
LC	Locus coeruleus
MORs	Mouvements oculaires rapides
NS	Non significatif
PPT/LDT	Noyaux pédonculopontins du tegmentum et latérodorsaux du tegmentum
RD	Raphé dorsal
SL	Sommeil lent
SLP	Sommeil lent profond
SP	Sommeil paradoxal
SZ	Personnes atteintes de schizophrénie
TACO	Tomographie axiale commandée par ordinateur
TEP	Tomographie par émission de positrons

Sigles et abréviations en anglais

<i>ANOVA</i>	<i>Analysis of Variance</i>
<i>APA</i>	<i>American Psychiatric Association</i>
<i>BPRS</i>	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
<i>CI</i>	<i>Confidence Interval</i>

<i>CNS</i>	<i>Central Nervous System</i>
<i>Ct</i>	<i>Healthy controls</i>
<i>CT</i>	<i>Computed Tomography</i>
<i>DSM-III-R</i>	<i>Diagnostic and Statistical Manual Third edition Revised</i>
<i>DSM-IV-TR</i>	<i>Diagnostic and Statistical Manual Fourth edition Texts Revised</i>
<i>EEG</i>	<i>Electroencephalogram</i>
<i>EMG</i>	<i>Electromyogram</i>
<i>EOG</i>	<i>Electro-oculogram</i>
<i>FFT</i>	<i>Fast Fourier Transform</i>
<i>G1</i>	<i>Never treated Group</i>
<i>G2</i>	<i>Neuroleptic withdrawn Group</i>
<i>G3</i>	<i>Neuroleptic withdrawn for 2 weeks or less Group</i>
<i>G4</i>	<i>Neuroleptic withdrawn for 2 weeks or more Group</i>
<i>Hz</i>	<i>Hertz</i>
<i>LDT</i>	<i>Laterodorsal Tegmentum</i>
<i>L-REML</i>	<i>Lenient Rapid Eye Movement sleep Latency definition</i>
<i>L-SL</i>	<i>Lenient Sleep Latency definition</i>
<i>NA</i>	<i>Not Available</i>
<i>NLM</i>	<i>National Library of Medicine</i>
<i>NS</i>	<i>Not Significant</i>
<i>OSAS</i>	<i>Obstructive Sleep Apnea Syndrome</i>
<i>PANSS</i>	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
<i>PLMS</i>	<i>Periodic Limbs Movements during Sleep</i>
<i>PPT</i>	<i>Pedunculopontine Tegmentum</i>
<i>PSQI</i>	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>
<i>REM</i>	<i>Rapid Eye Movement sleep</i>
<i>REM%</i>	<i>Rapid Eye Movement sleep percentage</i>
<i>REML</i>	<i>Rapid Eye Movement sleep Latency</i>

<i>REMs</i>	<i>Rapid Eyes Movements</i>
<i>S2%</i>	<i>Stage 2 percentage</i>
<i>S4%</i>	<i>Stage 4 percentage</i>
<i>SD</i>	<i>Standard Deviation</i>
<i>SEI</i>	<i>Sleep Efficiency Index</i>
<i>SL</i>	<i>Sleep Latency</i>
<i>SR</i>	<i>Specificity Report</i>
<i>S-REML</i>	<i>Strict Rapid Eye Movement sleep Latency definition</i>
<i>S-SL</i>	<i>Strict Sleep Latency definition</i>
<i>SSRI</i>	<i>Selective Serotonin-Reuptake Inhibitor</i>
<i>SWS%</i>	<i>Slow-Wave Sleep percentage</i>
<i>Sz</i>	<i>Patients with Schizophrenia</i>
<i>TAT</i>	<i>Total Awake Time</i>
<i>TST</i>	<i>Total Sleep Time</i>
<i>uV</i>	<i>Microvolts</i>

À mon ami Michel

Remerciements

Tout travail n'est possible qu'avec la contribution d'un grand nombre de personnes.

La part de chacun, incluant l'auteur principal d'une thèse, étant négligeable en comparaison à la part de l'ensemble des contributions des autres, incluant le conjoint, la famille, les amis, les superviseurs de la thèse, les collègues de travail, les collaborateurs étrangers, les autres chercheurs, le personnel de soutien à la recherche, le personnel médical, les patients et leur famille ainsi que les organismes subventionnaires pour ne nommer que quelques groupes de personnes impliqués dans l'ensemble qui a rendu possible ce travail.

Ce travail a été supportée financièrement par les Instituts de Recherche en Santé du Canada et par la Chaire Eli Lilly Canada de recherche en schizophrénie de l'Université de Montréal.

Introduction

1. La schizophrénie

1.1. Description clinique de la schizophrénie

La schizophrénie est une entité clinique qui implique une grande variabilité inter-individuelle au niveau de la symptomatologie. Actuellement, 114 combinaisons de symptômes permettent d'établir un diagnostic de schizophrénie selon la définition clinique du DSM-IV (Stip, 2009). Le DSM-IV-TR (APA, 1994) est l'outil clinique le plus utilisé en Amérique du Nord pour établir les diagnostics psychiatriques. Selon cet outil, afin d'établir le diagnostic de schizophrénie chez une personne, deux symptômes caractéristiques doivent être présents de façon significative pendant au moins 1 mois, soit : des idées délirantes, des hallucinations, un discours désorganisé, un comportement désorganisé et des symptômes négatifs (ex : émoussement affectif, perte de volonté). De plus, la personne doit présenter un dysfonctionnement social significatif dans un ou plusieurs domaines tels que le travail, les relations interpersonnelles, les soins personnels, etc. Ces symptômes doivent persister au moins 6 mois pour confirmer le diagnostic de schizophrénie. Si l'épisode symptomatique dure moins de 6 mois, un diagnostic de trouble schizophréniforme est posé. Si la personne a présenté un épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte pendant la phase active de schizophrénie, il est nécessaire d'exclure un trouble schizo-affectif ou un trouble de l'humeur. Enfin, il est aussi nécessaire d'exclure toute affection médicale générale ou due à une substance ainsi qu'un trouble envahissant du développement.

Le DSM-IV-TR décrit plusieurs sous-types de schizophrénie. Entre autres, le sous-type paranoïde qui présente principalement une préoccupation par une ou plusieurs idées délirantes ou par des hallucinations auditives fréquentes et le sous-type désorganisé qui présente quant à lui un discours et un comportement désorganisé et un affect abasé ou inapproprié. Il existe d'ailleurs d'autres sous-types qui n'ont pas été maintenus par le DSM-IV-TR, comme la schizophrénie simple qui présente une dissociation bizarre avec indifférence affective et vagabondage (DSM-III-R, APA 1987).

Afin d'évaluer plus systématiquement les symptômes des personnes atteintes de schizophrénie, des outils de recherche ont été développés. Deux outils validés et souvent utilisés pour mesurer les symptômes de la schizophrénie sont le *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS, Kay et al., 1987) et le *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS, Overall et Gorham, 1988). Ces deux outils divisent les symptômes de la schizophrénie en deux catégories : les symptômes positifs et les symptômes négatifs. Les symptômes positifs tels que mesurés par le PANSS incluent : les idées délirantes, la désorganisation conceptuelle, l'activité hallucinatoire, l'excitation, les idées de grandeur, la méfiance/persécution et l'hostilité. Les symptômes négatifs incluent : l'émoussement de l'expression des émotions, le retrait affectif, le mauvais contact, le repli social passif/apathique, les difficultés d'abstraction, l'absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation ainsi que la pensée stéréotypée. Dans les études utilisant le BPRS chez les personnes atteintes de schizophrénie, les symptômes positifs sont déterminés à l'aide des items suivants : désorganisation conceptuelle, activité hallucinatoire, contenu inhabituel de la pensée et grandiosité alors que les symptômes négatifs sont déterminés à l'aide des items suivants : retrait affectif, ralentissement moteur, émoussement émotif et désorientation (Meltzer et al., 1990; Nicholson et al., 1995).

1.2. Anomalies du système nerveux central observées dans la schizophrénie

Plusieurs anomalies neuroanatomiques sous-jacentes aux symptômes cliniques de la schizophrénie ont été observées à l'aide de diverses techniques telles que la tomographie axiale commandée par ordinateur (TACO ou *computed tomography*, *CT Scan*), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou des études post-mortem (voir la revue de Shenton et al., 2001). Ces observations montrent que, comparativement aux participants sains, les personnes atteintes de schizophrénie présentent entre autres: un élargissement des ventricules cérébraux latéraux (Andreasen et al., 1990; Bogerts et al., 1990; Flaum et al., 1995; Nopoulos et al., 1995), une diminution du volume cortical total, principalement dans les régions frontales et temporales (Collinson et al., 2003; Narsallah et al., 1990), une

diminution du volume de l'hippocampe (Bogerts et al., 1990; Flaum et al., 1995), une diminution du volume du thalamus (Buchsbaum et al., 1996) et une augmentation du volume cellulaire dans les noyaux cholinergiques du tegmentum pontin (Garcia-Rill et al., 1995).

1.2.1. Anomalies neurophysiologiques associées aux symptômes positifs

Une littérature extensive existe sur les corrélats neurophysiologiques des symptômes positifs et négatifs. La plus connue repose sur des anomalies dopaminergiques. Les symptômes positifs seraient reliés à une hyperactivité de la voie mésolimbique dopaminergique formée des corps cellulaires se trouvant dans l'aire tegmentaire ventrale du tronc cérébral qui envoie des projections vers les aires limbiques, principalement le noyau accumbens, l'amygdale et l'hippocampe. Des études ont en effet montré que des concentrations plasmatiques élevées d'acide homo-vanilique (HVA), un métabolite de la dopamine, sont corrélées à la sévérité des symptômes positifs et à la réponse de ces symptômes aux traitements antipsychotiques antagonisant l'activité dopaminergique (Beuger et al., 1996; Wong et al., 1986). Les symptômes positifs ont été principalement associés à la région temporo-limbique par des études montrant des corrélations entre les symptômes positifs et une suractivation observée par TACO, IRM et tomographie par émission de positrons (TEP) dans les lobes temporaux médian et supérieur, le noyau dorsomédian du thalamus (noyau thalamique connecté à l'amygdale et aux cortex temporal et frontal), le cortex cingulé antérieur, l'hippocampe et l'amygdale (Kaplan et al., 1993; McCarley et al., 1991; Rubin et al., 1994a;1994b;1994c;1994d; Shenton et al., 1989; Wible et al., 2009). Les symptômes positifs ont aussi été corrélés à des anomalies pontiques (Yoshihara et al., 2008). Des études ont d'ailleurs montré, chez des patients jamais traités, des corrélations négatives entre les symptômes positifs et le délai d'apparition du sommeil paradoxal, un moment où les noyaux pontiques sont particulièrement actifs (voir plus loin) (Lauer et al., 1997; Poulin et al., 2003; Tandon et al., 1992).

1.2.2. Anomalies neurophysiologiques associées aux symptômes négatifs

Les symptômes négatifs ont été associés au cortex préfrontal par des études montrant des corrélations entre les symptômes négatifs et l'élargissement des ventricules latéraux, l'atrophie préfrontale, la réduction du débit sanguin cérébral dans la région frontale et des dysfonctions électrophysiologiques de la région dorso-latérale préfrontale (Liddle et al., 1992; McCarley et al., 1991; Ota et al., 1987; Pfefferbaum et al., 1988; van Kammen et al., 1992; Weinberger et al., 1980).

Les symptômes négatifs ont été associés à une sous-activation dopaminergique corticale de la voie mésocorticale aussi formée des corps cellulaires des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentaire ventrale, mais projetant principalement vers le cortex préfrontal dorsolatéral (Weinberger et Lipska, 1995). Les symptômes négatifs répondent peu aux antipsychotiques de première génération, comme l'haloperidol, qui agissent principalement comme antagonistes dopaminergiques (Ota et al., 1987; Weinberger et al., 1980;). Par contre, les symptômes négatifs répondent mieux à certains antipsychotiques de seconde génération, comme l'olanzapine qui agit davantage sur l'activité sérotoninergique (Angrist et al., 1980; Meltzer, 1999). Les patients atteints de schizophrénie montrant principalement des symptômes négatifs ont en effet une diminution de l'activité métabolique sérotoninergique (Benson et al., 1991). Cette diminution de l'activité sérotoninergique pourrait aussi être en lien avec la diminution des ondes delta en sommeil lent profond observée dans la schizophrénie puisque les ondes delta ont été associées à l'activité sérotoninergique (Feinberg, 1983). Feinberg (1983) a proposé qu'un processus anormal d'élargissement cortical créant une exagération de la diminution de la densité synaptique observée à la fin de l'adolescence serait impliqué dans le neurodéveloppement de la schizophrénie. Cette proposition est appuyée par les études montrant une diminution de la densité des épines dendritiques dans les neurones pyramidaux du cortex préfrontal et par les études montrant des corrélations négatives entre l'élargissement des ventricules latéraux et les ondes delta en sommeil lent profond chez des personnes atteintes de

schizophrénie (Casanova et al., 2005; 2008; van Kammen et al., 1988). Des corrélations négatives ont aussi été montrées entre les symptômes négatifs et le sommeil lent profond chez des personnes atteintes de schizophrénie jamais traitées (Hiatt et al., 1985).

Ces dernières études montrent bien comment l'étude du sommeil apporte un ajout important à la compréhension de la schizophrénie. Avant d'aborder le sommeil chez les personnes atteintes de schizophrénie, il est important d'exposer les connaissances actuelles sur le sommeil normal des adultes en santé.

2. Le sommeil normal

2.1. Description des habitudes de sommeil chez l'adulte sain

Plusieurs sondages décrivant les habitudes de sommeil dans la population générale d'adultes en santé ont été effectués. Un sondage canadien récent montre que les adultes sains dorment environ 8 heures par nuit la semaine et jusqu'à 1 heure de plus la fin de semaine. En moyenne, les Canadiens se couchent vers 22h55 et se lèvent le matin vers 7h08 (6h54 la semaine et jusqu'à 7h50 la fin de semaine) (Hurst, 2008). 73% de la population américaine qualifie leur sommeil comme étant satisfaisant (National Sleep Foundation, 2002). Environ 3 à 4% de la population d'adultes sains rapportent manquer de sommeil et de 10 à 25% rapportent qu'il leur arrive de se sentir somnolents le jour (Basner et al., 2007; Roehrs et al., 2005). Ces habitudes de sommeil dépendent beaucoup du travail, des déplacements, des obligations familiales et des loisirs (Basner et al., 2007; Hale, 2005; Hurst, 2008).

Des différences existent entre les hommes et les femmes quant aux habitudes de sommeil. Un sondage dans la population générale française a montré que, comparativement aux hommes, les femmes se couchent environ 12 minutes plus tôt, se lèvent environ 10 minutes plus tard, ont un plus long délai d'endormissement, une augmentation du nombre d'éveils nocturnes et un temps total en sommeil plus long (Ohayon et Lemoine, 2004).

Aussi, les femmes rapportent plus souvent manquer de sommeil, soit 4.2% contre 3% pour les hommes (Basner et al., 2007).

Les habitudes de sommeil de la population générale en santé donne une compréhension de l'organisation du sommeil en fonction de l'environnement. Cependant, pour avoir une description complète du sommeil, en plus de considérer les rapports subjectifs, il est important d'observer la structure électrophysiologique du sommeil. La polysomnographie permet une description objective de l'état d'activation du système nerveux central en sommeil tel qu'enregistré en laboratoire ou en clinique.

2.2. Description du sommeil polysomnographique chez l'adulte sain

La polysomnographie implique, entre autres, l'enregistrement de l'électroencéphalogramme (EEG), de l'électro-oculogramme (EOG) et de l'électromyogramme (EMG). Une fois enregistré, le tracé polysomnographique est divisé par pages de 20 ou 30 secondes. Pour chaque pages, des critères standards basés sur l'EEG, l'EOG et l'EMG permettent de déterminer un stade de sommeil, soit l'éveil, les stades 1, 2, 3 ou 4 ou le stade du sommeil paradoxal (Rechtschaffen et Kales, 1968). Il est possible de représenter la détermination des stades de sommeil sur un hypnogramme, un graphique représentant l'évolution des stades en fonction du temps. Aussi, il est possible de calculer le temps d'endormissement, le temps total en sommeil, le délai d'apparition de chacun des stades, le temps passé en chacun des stades, le pourcentage de la nuit accordée à chacun des stades, etc.

Chez l'adulte sain, les stades de sommeil ont une présentation caractéristique. Une période de sommeil standard en laboratoire ou en clinique de sommeil où il est permis à l'individu de se lever et de se coucher à ses heures habituelles dure environ 480 minutes, soit 8 heures (Roehrs et al., 2005). Après le coucher, l'individu passe de l'éveil à un état transitoire de somnolence où il peut facilement être réveillé et avoir l'impression de ne pas avoir dormi. Ce stade constitue environ les 10 à 15 premières minutes de la nuit de sommeil

et représente le stade 1. Pour identifier une page de stade 1 selon les critères standards, l'EEG doit montrer une diminution de la fréquence générale des ondes; les ondes alpha (8 – 12 Hz) disparaissent et l'activité thêta (5 – 8 Hz) augmente. L'EOG doit montrer des mouvements lents et l'EMG se montre très légèrement diminué. Un adulte sain présente en moyenne 2-5% de la nuit en stade 1 (Carskadon et Dement, 2005).

La première page de stade 2 est identifiée lorsque le premier fuseau de sommeil (bouffée d'ondes de 12 – 14 Hz particulièrement abondantes dans les régions frontales et pariétales) ou le premier complexe-K (onde sinusoïdale lente de grande amplitude localisée dans les aires corticales centrales et associée à la réactivité du cortex aux stimuli externes ou internes pendant le sommeil) apparaît sur le tracé EEG. L'activité thêta augmente légèrement d'amplitude, les mouvements oculaires lents disparaissent et l'EMG diminue sensiblement. La première page de stade 2 est généralement considérée comme étant le moment de l'endormissement chez l'adulte sain, soit généralement environ 10-20 minutes après le coucher. L'adulte sain passe environ 45-55% de la nuit en stade 2 (Carskadon et Dement, 2005).

Pendant les 30 à 40 minutes suivant l'endormissement, l'activité corticale se synchronise de plus en plus et les ondes lentes apparaissent (ondes delta : < 4 Hz et > 75 uV). Les ondes delta marquent le sommeil lent profond (SLP) constitué des stades 3 et 4, l'EOG et l'EMG sont relativement bas. Selon les critères standards, une page de stade 3 contient 20 à 50% d'ondes delta et une page de stade 4 doit en contenir plus de 50%. L'adulte sain passe environ 3-8% de la nuit en stade 3 et 10-15% de la nuit en stade 4 (Carskadon et Dement, 2005).

Après environ 90 minutes de sommeil chez l'humain en santé, le sommeil paradoxal (SP) apparaît, ce qui représente le délai d'apparition du sommeil paradoxal. L'EEG du SP comporte des ondes rapides de faibles amplitudes, principalement des ondes bêta (13 – 31 Hz), l'EOG est marqué par des mouvements oculaires rapides (MORs) et l'EMG est complètement atone. De plus, le pouls et la respiration sont irréguliers et manifestement

activés. L'EEG et l'EMG sont continus pendant toute la période de SP, mais sur l'EOG, les MORs apparaissent en bouffées et il arrive que certaines pages de SP soient sans mouvements oculaires rapides. C'est aussi en SP que les personnes rapportent les rêves les plus vifs. L'adulte sain passe environ 20-25% de la nuit en SP (Carskadon et Dement, 2005).

Le SP se termine souvent avec la survenue d'un bref réveil où l'individu change de position, mettant ainsi fin à un premier cycle de sommeil lent – sommeil paradoxal (SL – SP) et un nouveau cycle recommence. La structure du sommeil chez l'adulte sain montre ainsi une séquence prévisible de 90 minutes qui se répète environ 4 à 5 fois par nuit. La première séquence de la nuit présente normalement davantage de SLP et la dernière davantage de SP.

3. La genèse de l'EEG

3.1. La boucle thalamo-corticale

Les ondes EEG, telles que celles observées sur un tracé polysomnographique, sont la réflexion de la somme des potentiels post-synaptiques d'un grand nombre de neurones activés en même temps par la boucle thalamo-corticale (Nunez et Srinivasan, 2006).

La boucle thalamo-corticale implique des interactions réciproques entre le thalamus et le cortex. Le thalamus est une structure neuroanatomique située au centre du cerveau et dont les noyaux dits « spécifiques » sont chargés de transmettre l'information reçue du monde extérieur par les organes sensoriels vers le cortex. Au centre du thalamus se trouvent aussi des noyaux dits « non-spécifiques » dont la stimulation active le cortex en son entier. Il existe aussi des noyaux du thalamus qui ont des fonctions intermédiaires, comme le noyau réticulé qui entoure le thalamus comme un filet et qui est chargé de filtrer l'information se dirigeant vers le cortex selon les circonstances et les besoins.

Les stimuli externes sont reçus par des organes sensoriels spécialisés. L'information sensorielle, ormis l'odorat, est transmise aux noyaux du thalamus selon leur spécialisation. L'information reçue par les noyaux spécifiques du thalamus est ensuite transmise aux cortex sensoriels primaires. Les terminaisons des cellules thalamo-corticales font contact avec les dendrites apicales des neurones pyramidaux du cortex. Ces derniers retournent ensuite l'information au thalamus par l'entremise de deux voies cortico-thalamiques, l'une directe et l'autre indirecte via le noyau réticulé du thalamus. Le noyau réticulé du thalamus transmet des influx gabaergiques inhibiteurs sur le thalamus, ce qui l'hyperpolarise temporairement lorsque prolongée. L'hyperpolarisation gabaergique progressive du thalamus, guidée par les structures hypothalamiques impliquées dans l'horloge biologique, permet l'endormissement et le sommeil car elle isole le cortex du monde extérieur (Saper et al., 2001).

3.2. La genèse de l'EEG d'éveil et du sommeil chez l'adulte sain

À l'éveil, le thalamus est activé par la formation réticulée ascendante, structure sous-corticale située au centre du tegmentum pontin et reconnue comme étant le principal système d'activation responsable de l'état d'éveil du système nerveux central (Morruzzi et Magoun, 1949). Les noyaux noradrénergiques du locus coeruleus (LC) et les noyaux sérotoninergiques du raphé dorsal (RD), tous deux situés dans le tronc cérébral, sont aussi très actifs pendant l'éveil. Ces noyaux ont des projections corticales, particulièrement préfrontales.

Lorsque l'individu est éveillé, les yeux ouverts, les stimulations extérieures passent par les voies thalamo-corticales et les cellules pyramidales s'activent en fonction des tâches cognitives effectuées par le système nerveux central. Cette activation produit un signal EEG désynchronisé de fréquence élevée et de faible amplitude (ondes bêta : 13 – 30 Hz). À la fermeture des yeux, les ondes alpha (8 – 12 Hz) apparaissent, principalement dans les

régions occipitales du cerveau, et disparaissent à l'ouverture des yeux ou au cours d'une tâche mentale exigeante.

L'individu au repos, les yeux fermés, est progressivement de moins en moins stimulé par l'extérieur à l'aide du mécanisme gabaergique d'hyperpolarisation du thalamus expliqué ci-haut. La somnolence s'installe et pendant 10 à 15 minutes, l'EEG est caractérisé par une diminution de la fréquence générale du tracé : les ondes alpha disparaissent et l'activité thêta (4 – 8 Hz) augmente. La boucle thalamo-corticale, ainsi progressivement coupée des stimulations extérieures, entre dans une phase de synchronisation et apparaissent les fuseaux de sommeil et les complexes-K. Avec le passage du temps, l'activité corticale se synchronise encore plus à l'aide de l'inhibition gabaergique croissante qui hyperpolarise le thalamus et produit alors des ondes EEG lentes (ondes delta : 1 – 4 Hz) de grande amplitude (plus de 75 microvolts).

Pendant cette période de synchronisation, les noyaux noradrénergiques du LC et les noyaux sérotoninergiques du RD exercent une inhibition sur le système cholinergique des noyaux pédonculopontins et latéraux dorsaux du tegmentum (PPT/LDT). Cependant, l'activité du système LC/RD diminue suivant une augmentation progressive des inputs gabaergiques en sommeil lent (Nitz et Siegel, 1997). Lorsque l'activité du système LC/RD cesse, le système PPT/LDT active le thalamus et génère une désynchronisation de l'EEG cortical principalement marquée par des ondes bêta. Cependant, le système nerveux demeure en sommeil puisque les inputs corticaux monoaminergiques sont aussi inhibés par ce système d'activation cholinergique spécialisé. Cet état d'activation où le signal EEG ressemble à celui observé en éveil alors que le système nerveux demeure coupé des stimulation externes est un phénomène associé au sommeil paradoxal.

Le système d'activation cholinergique pontique (PPT/LDT), aussi dénomé REM-On, avec le système excitateur glutamaergique du prosencéphale basal, stimule le thalamus et induit la désynchronisation de l'EEG en sommeil paradoxal tout en stimulant aussi les noyaux LC/RD, aussi appelé système REM-Off. Le système REM-Off ainsi réactivé

réinstaure son inhibition du système REM-On, les mécanismes de synchronisation EEG se réactivent et le sommeil lent réapparaît. Cette alternance d'activation entre les systèmes REM-On et REM-Off est décrite dans le modèle d'interaction réciproque (Hobson et al., 1975; McCarley et Hobson, 1975). Cette alternance des rythmes sommeil lent – sommeil paradoxal demeure jusqu'à ce que l'activation circadienne désactive l'inhibition gabaergique exercée sur le thalamus (Saper et al., 2001). Alors, le cortex redevient réceptif aux stimulations externes, le système nerveux retourne à l'état d'éveil tel que démontré par un EEG de hautes fréquences et de faible amplitude, principalement marqué par les ondes bêta.

4. L'EEG du sommeil paradoxal chez l'adulte sain

Un état d'activation endogène spontanée du système nerveux central est responsable de la désynchronisation de l'EEG en sommeil paradoxal, alors que l'activation de l'EEG d'éveil est dépendante de plusieurs sources de variabilité tels que les stimulations externes, la vigilance et le temps de la journée (Cacot et al., 1995). C'est grâce à l'inhibition monoaminergique corticale que les stimuli extérieurs ne peuvent pas activer le cortex en SP comme ils le font à l'éveil (Jones, 1993; 2004). L'EEG du SP ainsi mieux protégé de ces sources de variabilité externe se trouve donc être un meilleur reflet de l'activité neuronale endogène spontanée de la boucle thalamo-corticale que l'EEG à l'état d'éveil.

Une étude en imagerie PET a montré que le SP était positivement corrélé au flot sanguin cérébral dans les régions sous-corticales (tegmentum pontin, thalamus, amygdales et cortex cingulé antérieur) et négativement corrélé au flot sanguin cérébral dans les cortex préfrontal dorsolatéral, pariétal, cingulé postérieur et du précuneus (Maquet et al., 1996). L'activation sous-corticale et limbique en SP pourrait expliquer la présence d'imagerie onirique alors que l'inhibition corticale pourrait expliquer le relâchement des associations et la désinhibition comportementale souvent présentes dans les rêves. Plusieurs chercheurs étudient les ressemblances entre les manifestations cognitives présentes pendant le SP et la

symptomatologie de la schizophrénie (Gottesmann, 2006; Hobson et al., 1983; Lusignan et al., 2009; Scarone et al., 2008).

5. Le sommeil dans la schizophrénie

Plusieurs personnes souffrant de troubles psychiatriques rapportent des difficultés à dormir. En effet, la dernière version du Diagnostic and statistical manual of mental disorders, le DSM-IV-TR (APA, 2000), inclu certains désordres du sommeil dans les critères diagnostiques de plusieurs troubles psychiatriques dont : le trouble d'anxiété généralisée (perturbations du sommeil), le trouble de stress post-traumatique (difficultés d'endormissement et rêves répétitifs), la dépression majeure (hypersomnie ou insomnie) et le trouble bipolaire (diminution du besoin de sommeil). Les critères diagnostiques pour la schizophrénie de l'actuel DSM n'incluent pas les désordres du sommeil. Il est par contre cliniquement reconnu que le sommeil des personnes atteintes de schizophrénie est souvent perturbé.

5.1. L'évaluation subjective du sommeil dans la schizophrénie par questionnaire

Peu d'études ont rapporté les plaintes et les habitudes de sommeil des personnes atteintes de schizophrénie. Plusieurs méthodes existent pour recueillir des informations cliniques sur le sommeil. Les cliniciens peuvent effectuer un questionnaire et colliger les réponses à des questions telles que l'heure de coucher et de lever, le délai d'endormissement, le nombre et la durée des éveils, le temps passé en sommeil, la présence de fatigue diurne, la fréquence des siestes, etc. Il est aussi possible de demander au patient de compléter des agendas de sommeil, un instrument couramment utilisé pour évaluer les habitudes de sommeil dans les cliniques d'insomnie qui consiste en une grille quotidiennement auto-administrée pendant deux semaines. Il existe aussi des échelles standardisées telles que le Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI, Buysse et al., 1989) et des questionnaires non standardisés créés par certains laboratoires de sommeil.

Les études publiées jusqu'à maintenant sur les habitudes de sommeil des personnes atteintes de schizophrénie ont utilisé principalement le PSQI et des questionnaires non standardisés. Les quelques études qui ont évalué les habitudes de sommeil à l'aide du PSQI chez les personnes atteintes de schizophrénie cliniquement stables suivies en externe montrent que, comparativement aux participants sains, les personnes atteintes de schizophrénie rapportent un plus long temps d'endormissement, une diminution de la qualité du sommeil, une augmentation de la somnolence diurne et un score total au PSQI signifiant une pauvre qualité du sommeil en général (Doi et al., 2000; Hofstetter et al., 2003; 2005). Martin et al. (2005), à l'aide d'un questionnaire non standardisé utilisé couramment dans leur laboratoire de sommeil, ont montré que les personnes atteintes de schizophrénie âgées en moyenne de 58 ans rapportaient une augmentation du temps passé au lit, un réveil matinal tardif et une augmentation du nombre de siestes comparativement aux participants sains du même groupe d'âge. Enfin, Dursun et al. (1999), à l'aide d'une échelle visuelle analogue, ont aussi montré une diminution de la qualité du sommeil et une augmentation de la somnolence diurne chez les personnes atteintes de schizophrénie suivies en externe comparativement aux participants sains. Tous les patients de ces études étaient sous traitements pharmacologiques au moment du recueil des données.

La majorité de ces études sont conduites sur de petits échantillons de patients dont l'état clinique et le profil pharmacologique sont peu détaillés. L'état clinique des patients est une variable importante à contrôler dans l'évaluation des troubles du sommeil dans la schizophrénie. En effet, les patients souffrant de schizophrénie ont un sommeil beaucoup plus désorganisé en épisode aigu que lorsqu'ils sont cliniquement stables (Julien et al., 1980; Keshavan et al., 1996; Kupfer et al. 1970; Neylan et al., 1992). Les traitements pharmacologiques ont aussi une influence marquée sur le sommeil des personnes atteintes de schizophrénie (Krystal et al., 2008; Monti et Monti, 2004). Or, il est nécessaire de considérer attentivement l'état clinique ainsi que le profil pharmacologique des patients lorsque leurs habitudes de sommeil sont étudiées.

Dans l'évaluation des habitudes de sommeil des personnes atteintes de schizophrénie, le choix de l'instrument de mesure est aussi très important. Or, les études précédemment mentionnées rapportent généralement un nombre limité de questions sur les habitudes de sommeil. Le PSQI est un questionnaire validé et standardisé souvent utilisé en clinique de sommeil qui discrimine bien les bons et les mauvais dormeurs (Buysse et al., 1989). Cependant, le PSQI propose une clé de cotation qui génère un résultat total et sept sous composantes : la qualité subjective du sommeil, le délai d'endormissement, la durée du sommeil, l'efficacité du sommeil, les désordres du sommeil (incluant l'apnée, les ronflements, les cauchemars et la douleur), l'utilisation de somnifères et les dysfonctions diurnes. L'utilisation du résultat total et des sous composantes du PSQI ont pour conséquence d'exclure certaines informations pertinentes comme les heures de coucher et de lever, le nombre et la durée des éveils nocturnes ainsi que la fréquence et la durée des siestes. En fait, le PSQI est davantage utilisé pour détecter la présence de troubles du sommeil que pour évaluer les habitudes de sommeil. L'agenda de sommeil par contre est utile pour déterminer les habitudes de sommeil, cependant, cet instrument est peu pratique pour les personnes atteintes de schizophrénie qui ont souvent besoin d'une supervision directe pour compléter des questionnaires. Afin d'évaluer le sommeil des patients atteints de schizophrénie, il est important d'adresser les questions posées dans les évaluations cliniques courantes soit : les heures de lever et de coucher, le délai d'endormissement, le nombre et la durée des éveils nocturnes, le nombre et la durée des siestes, la satisfaction générale envers le sommeil et le sentiment d'être reposé au réveil. Aussi, il importe d'évaluer les différences entre les habitudes de sommeil de la semaine et celles de la fin de semaine. Pour ces raisons, un questionnaire de sommeil qui reflète bien les questions de l'évaluation clinique standard est particulièrement approprié pour étudier les habitudes de sommeil chez les personnes atteintes de schizophrénie. Une étude qui utiliserait un questionnaire exhaustif et qui porterait sur un nombre suffisant de patients homogènes cliniquement dont le profil pharmacologique serait détaillé apporterait des éclaircissements significatifs sur les habitudes de sommeil des personnes atteintes de schizophrénie.

Une étude par questionnaire possède l'avantage de donner une indication écologique des habitudes de sommeil des patients et est plus appropriée pour identifier les plaintes de sommeil cliniquement significatives, alors que les études en laboratoire de sommeil offrent un environnement plus approprié pour identifier des anomalies du sommeil non perçues par les patients. Afin de bien décrire le sommeil chez les personnes atteintes de schizophrénie, il importe de bien mesurer tant le sommeil subjectif tel que rapporté par les patients eux-mêmes que le sommeil objectif mesuré par la polysomnographie.

5.2. L'évaluation objective du sommeil dans la schizophrénie par polysomnographie

En plus de vérifier objectivement la présence des troubles de sommeil rapportés par les patients, la polysomnographie permet d'observer des désordres au niveau des mécanismes neurophysiologiques qui génèrent le sommeil. Ces désordres peuvent être importants au niveau thérapeutique même s'ils ne sont pas cliniquement perçus par les patients. Plusieurs chercheurs ont étudié le sommeil des personnes atteintes de schizophrénie à l'aide de la polysomnographie. Globalement, les résultats ont montré que, comparativement aux participants sains, les personnes atteintes de schizophrénie ont un délai d'endormissement plus long, un temps total en sommeil plus court, une diminution de l'efficacité du sommeil, une augmentation du nombre et de la durée des éveils nocturnes, une augmentation de la durée du stade 2 de sommeil, une diminution du sommeil lent profond et un délai d'apparition du sommeil paradoxal plus court (Benson et al., 1991, 1996; Benson et Zarcone, 1993; Feinberg and Hiatt 1978; Ganguli et al., 1987; Hudson et al., 1993; Jus et al., 1973; Keshavan et al., 1998; Kupfer et al., 1970; Lauer et al., 1997; Nishino et al., 1998; Poulin et al., 2003; van Cauter et al., 1991). Par contre, la durée du sommeil paradoxal et le nombre de périodes de sommeil paradoxal sont toujours semblables entre les personnes souffrant de schizophrénie et les participants sains (voir la revue de Benson et Zarcone, 2005). Toutefois, d'autres études n'ont pas confirmé certaines des observations faites au niveau du délai d'endormissement, du temps total en sommeil, de l'efficacité du sommeil, des éveils nocturnes, de la durée du stade 2, de la quantité de

sommeil lent profond et du délai d'apparition du sommeil paradoxal (Benson et al., 1991, 1996; Gaillard et al., 1984; Ganguli et al., 1987; Jus et al., 1973; Kempnaers et al., 1988; Keshavan et al., 1998; Nishino et al., 1998; Poulin et al., 2003; Riemann et al., 1995; Röscke et al., 1998; van Cauter et al., 1991). Plusieurs variables peuvent expliquer ces différences entre les résultats obtenus dans ces différentes études comme, entre autres, l'état clinique des patients et leur statut pharmacologique. Même dans les études effectuées chez les patients en arrêt de traitement, la durée de l'arrêt du traitement a un effet sur le sommeil (Nofzinger et al., 1993). Cette dernière étude a montré que les patients en arrêt de traitement depuis deux semaines ont un sommeil plus perturbé que les patients en arrêt de traitement depuis six semaines. Une revue de littérature quantifiée, telle qu'une méta-analyse statistique, semble donc nécessaire afin de clarifier l'état des connaissances sur les troubles du sommeil chez les personnes atteintes de schizophrénie tels que mesurés par la polysomnographie.

Benca et al. (1992) ont déjà publié une méta-analyse statistique sur le sommeil dans neuf troubles psychiatriques. Onze études chez les personnes atteintes de schizophrénie ne recevant pas de médication ont été répertoriées, mais seulement trois de ces études ont satisfait les critères d'inclusion de la méta-analyse. Les résultats de cette méta-analyse ont montré que les personnes atteintes de schizophrénie avaient un délai d'endormissement plus long, une diminution du temps total en sommeil et une diminution du sommeil lent profond. Dans cette méta-analyse, le grand nombre de variables étudiées combiné au petit nombre d'études incluses réduisait la puissance statistique de l'étude. De plus, depuis la publication de cet article, plusieurs autres études ont été publiées sur ce sujet. Pour ces raisons, une méta-analyse portant spécifiquement sur le sommeil polysomnographique dans la schizophrénie serait maintenant très appropriée.

L'étude macrostructurale des stades de sommeil à l'aide de la polysomnographie n'est cependant pas suffisante pour relever toutes les informations pertinentes à la compréhension de l'organisation du sommeil. En effet, l'évaluation standard des signaux

polygraphiques s'effectue visuellement selon des critères spécifiques sur des échantillons de 20, 30 ou 60 secondes (Kechtschaffen et Kales, 1969). Il est possible que certains désordres du sommeil pertinents passent inaperçus lorsque cette méthode est utilisée. Pour cette raison, plusieurs études ont effectué des analyses quantifiées de l'EEG du sommeil dans la schizophrénie.

6. L'évaluation quantifiée de l'EEG du sommeil

Un exemple de l'importance de l'analyse quantifiée pour vérifier les analyses visuelles effectuées sur le tracé polysomnographique se trouve dans les études sur l'insomnie. Chez les personnes souffrant d'insomnie, une augmentation de l'activité de fréquence EEG bêta en sommeil lent et en sommeil paradoxal a été révélée par l'analyse quantifiée alors que peu d'anomalies étaient observables visuellement sur le tracé polysomnographique de ces patients (Freedman, 1986; Krystal et al., 2002; Merica et al., 1998; Perlis et al., 2001). Cette augmentation de l'activité EEG bêta a été associée à un état d'hypervigilance chez les personnes souffrant d'insomnie (Perlis et al., 2001). Cette interprétation a été corroborée par les études de Nofzinger et al. (2000; 2004) montrant que l'activité EEG bêta était positivement corrélée à l'activité métabolique dans le cortex orbitofrontal et aux plaintes des patients concernant la qualité de leur sommeil. Ces études révèlent l'utilité et l'importance de l'analyse quantifiée du sommeil pour bien comprendre les dysfonctions neurophysiologiques sous-jacentes aux rapports subjectifs des patients concernant leur sommeil. Donc, dans le but de bien comprendre le sommeil chez les personnes atteintes de schizophrénie, il est important d'effectuer des analyses quantifiées du tracé polysomnographique.

6.1. Analyses quantifiées de l'EEG du sommeil lent dans la schizophrénie

Plusieurs études ont effectué des analyses microstructurelles du sommeil lent dans la schizophrénie, principalement pour quantifier les ondes lentes delta et les fuseaux du sommeil. La plupart de ces études ont montré une diminution de la quantité d'ondes lentes

delta chez les personnes atteintes de schizophrénie comparativement aux participants sains et ce, même lorsque l'analyse visuelle ne montrait pas de différences entre ces deux groupes (Dubuc et al., 2005; Ganguli et al., 1987; Keshavan et al., 1993). Des études ont aussi montré que, comparativement aux participants sains, les personnes atteintes de schizophrénie traitées pharmacologiquement ou en arrêt de traitement avaient une diminution des fuseaux de sommeil (Ferrarelli et al., 2007; Hiatt et al., 1985). Par contre, la quantité de fuseaux de sommeil chez les personnes atteintes de schizophrénie jamais traitées ne montraient aucune différence comparativement aux participants sains (Poulin et al., 2003). Une étude récente a montré que certains traitements pharmacologiques, comme l'olanzapine, étaient associés à une diminution des fuseaux de sommeil dans la schizophrénie (Goder et al., 2008).

6.2. Analyses quantifiées de l'EEG du sommeil paradoxal dans la schizophrénie

L'analyse visuelle n'a pas montré de différence entre les personnes atteintes de schizophrénie et les participants sains au niveau de la durée du SP. Une des premières études sur le sommeil dans la schizophrénie visait à vérifier l'hypothèse suggérant un dysfonctionnement des mécanismes du SP dans la schizophrénie (Dement, 1955). Des analyses quantifiées de l'EEG du SP permettraient de mieux vérifier cette hypothèse. Seulement trois études ont effectué des analyses quantifiées du sommeil paradoxal chez les personnes atteintes de schizophrénie (Itil, 1970; Keshavan et al., 1998; Tekell et al., 2005). À l'aide de l'analyse par amplitude périodique (*period amplitude analysis*), Itil (1970) a observé une diminution de l'activité EEG delta et une augmentation de l'activité EEG alpha et de l'activité EEG beta1. Keshavan et al (1998) n'ont observé aucun résultat significatif à l'aide de l'analyse spectrale. Cependant, ces derniers ont utilisé une procédure automatique non validée pour sélectionner des échantillons EEG sans artefacts. Tekell et al. (2005) ont utilisé l'analyse par amplitude de puissance (*power amplitude analysis*) et ont montré une augmentation de la puissance spectrale bêta2 de l'EEG du sommeil paradoxal chez les personnes atteintes de schizophrénie comparativement aux participants sains. Dans chacune

de ces trois études, environ la moitié des patients étaient chroniques, hospitalisés et en arrêt de traitements pharmacologiques divers pour différentes périodes de temps. Afin de mieux caractériser le sommeil paradoxal chez les personnes atteintes de schizophrénie, il importe d'effectuer une étude où ces variables seront mieux contrôlées, par exemple en effectuant l'analyse quantifiée de l'EEG du sommeil paradoxal chez des patients en premier épisode de schizophrénie avant le début de leur traitement pharmacologique.

7. Analyse spectrale de l'EEG

Le choix du type d'analyse quantifiée est aussi important pour obtenir des résultats valides. L'analyse spectrale utilise la transformée rapide de Fourier (*Fast Fourier Transform* : FFT) qui opère dans le domaine des fréquences et requiert que le signal soit stationnaire, c'est-à-dire stable d'un échantillon à l'autre, et ergodique, c'est-à-dire stable à l'intérieur de chaque échantillon. Ce type d'analyse est particulièrement approprié pour l'EEG d'éveil et du SP sans mouvement oculaire rapide où le signal EEG est relativement stationnaire comparativement au sommeil lent où les ondes lentes diminuent en fonction du temps et où apparaissent des événements phasiques tels que les fuseaux de sommeil, les complexes-K et les bouffées d'ondes alpha.

L'analyse spectrale de l'EEG basée sur la FFT donne une représentation élaborée de l'activité électrique corticale sur un spectre de puissance exprimé en micro-volts carrés (μV^2) ou d'amplitudes lorsqu'on en extrait la racine carrée (μV). Ce spectre est divisé en bandes de fréquences : delta (0.75-3.75 Hz), theta (4.00 – 7.75 Hz), alpha (8.00 – 12.75 Hz), bêta1 (13.00 – 19.75 Hz) et bêta2 (20.00 – 30.75 Hz).

Les bandes de fréquences peuvent être exprimées en valeur absolue ou relative. La valeur absolue reflète la capacité absolue du cerveau à générer du voltage dans une bande de fréquence donnée. La valeur relative représente la proportion du spectre total occupée par chaque bande de fréquence individuelle et s'exprime en pourcentage (%). Ainsi, l'augmentation ou la diminution de la valeur absolue d'une bande de fréquence spécifique

reflète la capacité intrinsèque du mécanisme neurophysiologique sous-jacent à générer la puissance spectrale, alors qu'une augmentation ou une diminution de la valeur relative d'une bande de fréquence représente le rapport de force exercé par le mécanisme neurophysiologique générant la bande de fréquence sur les autres mécanismes neurophysiologiques associés aux autres bandes de fréquences.

7.1. Corrélats neurophysiologiques des bandes de fréquences

Il existe plusieurs études sur les corrélats neurophysiologiques de chacune de ces bandes de fréquences. L'activité de la bande de fréquence delta est un rythme lent coordonné par l'hyperpolarisation des neurones thalamo-corticales et est relié au métabolisme de la région frontale (Alpert et al., 1998; Steriade, 1990; Steriade et al., 1991). L'activité thêta est reliée au métabolisme du glucose dans les régions du cingulum antérieur et fronto-temporale chez les humains et domine dans l'hippocampe de la plupart des mammifères (Cantero et al., 2000; Pizzagalli et al., 2003; Steriade, 1990). L'activité alpha a été inversement corrélée au métabolisme du glucose dans le thalamus et est inhibée par l'activation cholinergique des cellules thalamo-corticales (Danos et al., 2001; Steriade et Deschênes, 1984). Une relation entre l'activité bêta, particulièrement l'activité bêta2 (20 – 30 Hz), et l'activation des neurones cholinergiques REM-On (PPT/LDT) a été proposée (Merica et Blois, 1997; Merica et Fortune, 2005).

L'analyse spectrale de l'EEG du sommeil paradoxal peut permettre non seulement de décrire plus précisément les troubles du sommeil chez les personnes atteintes de schizophrénie mais peut aussi donner des indices sur les mécanismes neurophysiologiques impliqués dans la physiopathologie de cette maladie.

7.2. Analyse spectrale de l'EEG d'éveil dans la schizophrénie et corrélats cliniques

Contrairement à l'EEG du sommeil paradoxal, les études sur l'analyse spectrale de l'EEG d'éveil dans la schizophrénie abondent dans la littérature scientifique. Plusieurs de

ces études ont montré une augmentation de la puissance spectrale delta chez les personnes atteintes de schizophrénie, plus souvent au niveau des régions frontales, reliant cette observation à l'hypofrontalité (Fenton et al., 1980; Gattaz et al., 1992; Karson et al., 1988a; Kemali et al., 1992; Miyauchi et al., 1996; Morihisa et al., 1983; Morstyn et al., 1983; Pascual-Marqui et al., 1999; Saletu et al., 1990). Alors que certaines études ont montré une diminution de la puissance spectrale thêta chez les patients jamais traités, d'autres études ont montré une augmentation du thêta chez les patients en arrêt de traitement (Miyauchi et al., 1996; Pascual-Marqui et al., 1999). Une diminution de la puissance spectrale alpha a été observée dans plusieurs études sur l'EEG d'éveil des patients atteints de schizophrénie jamais traités, en arrêt de traitement et les patients traités (Giannitrapani et Kayton, 1974; Karson et al., 1988b; Kessler et Kling, 1991; Nagese et al., 1996; Parcual-Marqui et al., 1999; Ramos et al., 2001; Spoonheim et al., 1994). Ces études suggèrent que la diminution de la puissance spectrale alpha chez les personnes atteintes de schizophrénie serait indépendante du statut pharmacologique du patient. Par contre, la diminution de l'activité alpha semble varier selon l'état clinique des patients. Les études sur l'EEG d'éveil associent la diminution de l'activité alpha aux sous-types paranoïde et désorganisé ainsi qu'aux symptômes négatifs (Etevenon et al., 1979; Harris et al., 2001; Miyauchi et al., 1996; Sponheim et al., 2000). Des études ont aussi montré que la diminution de l'activité alpha était associée à l'élargissement des ventricules latéraux (Karson et al., 1988; Sponheim et al., 2000;). Il est possible qu'en fait, la diminution de l'activité alpha soit associée à la sévérité de la psychopathologie (Lifshitz et al.; 1987). Enfin, la puissance spectrale bêta serait augmentée chez les personnes atteintes de schizophrénie et ce, indépendamment de leur statut pharmacologique (Gattaz et al., 1992; Gruzelier et al., 1993; Karson et al., 1988a; Miyauchiet al., 1990; Morihisa et al., 1983; Ramos et al., 2001). Gattaz et al. (1992) ont suggéré que cette augmentation du bêta sur l'EEG d'éveil des personnes atteintes de schizophrénie serait relié à l'hypervigilance.

En résumé, les résultats des études portant sur l'analyse spectrale de l'EEG d'éveil dans la schizophrénie montre une augmentation de l'activité delta, une diminution de

l'activité alpha et une augmentation de l'activité bêta comparativement aux participants sains, l'activité alpha étant associée aux symptômes de la schizophrénie.

Peu d'études ont évalué l'EEG d'éveil de patients en premier épisode de schizophrénie et jamais traités avec des médicaments (Merlo et al., 1998; Pasqual-Marqui et al., 1999). Ces études supportent les résultats observés chez les patients traités ou en arrêt de traitement, ce qui suggère que les résultats observés sont relativement indépendants de la durée de la maladie et du statut pharmacologique.

Les études portant sur l'analyse spectrale de l'EEG d'éveil comportent des variables confondantes, telles que la présence de stimuli exogènes ou endogènes, le tension musculaire, le statut de vigilance, la motivation et le moment de la journée, ce qui rend l'interprétation des résultats non-concluante (Gschwandtner et al., 2009; Cacot et al., 1995). C'est dans ce contexte que l'analyse spectrale de l'EEG du SP trouve son intérêt. En effet, le SP est un état d'activation endogène spontanée du système nerveux central relativement peu influencé par les stimuli externes et au cours duquel prévaut une atonie musculaire.

8. Problématique

Le sommeil chez les personnes atteintes de schizophrénie est peu connu et son importance peu reconnue en clinique. Peu d'études décrivent les habitudes de sommeil de ces patients. Les études polysomnographiques sur le sujet sont souvent biaisées par les effets des traitements ou de l'arrêt des traitements pharmacologiques. Enfin, la polysomnographie est basée sur l'analyse visuelle standard des stades de sommeil et néglige certains paramètres électrophysiologiques invisibles qui pourraient alors être révélés par l'analyse quantifiée de l'EEG du sommeil.

9. Objectifs et hypothèses

9.1. Décrire les habitudes de sommeil chez les personnes atteintes de schizophrénie

Le premier objectif de cette thèse est de décrire les habitudes de sommeil chez les personnes atteintes de schizophrénie. Afin d'atteindre cet objectif, un questionnaire de sommeil couramment utilisé en laboratoire de sommeil a été administré à 150 personnes atteintes de schizophrénie vivant dans la communauté et cliniquement stables sous divers traitements pharmacologiques ainsi qu'à 80 participants sains pour fins de comparaison.

Basées sur la littérature recensée, les hypothèses soumises à l'expérience sont que, comparativement aux participants sains, les personnes atteintes de schizophrénie rapporteront un sommeil plus perturbé; soit un plus long temps d'endormissement, une augmentation du temps passé au lit, des heures de lever tardives ainsi qu'une augmentation de la fréquence et de la durée de siestes. Aussi, comparativement aux participants sains, il est attendu que les personnes atteintes de schizophrénie rapporteront une pauvre qualité du sommeil; soit un plus grand nombre d'éveils nocturnes et une efficacité du sommeil diminuée.

9.2. Évaluer le sommeil polysomnographique dans la schizophrénie

Le deuxième objectif de cette thèse est d'évaluer le sommeil polysomnographique des personnes atteintes de schizophrénie à l'aide d'une revue systématique de l'état des connaissances actuelles. Afin d'atteindre cet objectif, une meta-analyse statistique visant à analyser les résultats des études polysomnographiques chez les patients atteints de schizophrénie ne recevant pas de médication a été effectuée. L'ensemble des études sur le sommeil dans la schizophrénie a été recensé de façon extensive. Des critères d'inclusion stricts permettant des analyses statistiques sur des données comparables ont été déterminés afin de sélectionner les études éligibles. Les données fournies par les études sélectionnées ont été répertoriées et soumises aux analyses statistiques méta-analytiques. Des variables modératrices ont été déterminées et soumises à l'analyse.

Les hypothèses étudiées sont que, comparativement aux participants sains, les personnes atteintes de schizophrénie en arrêt de traitement pharmacologique,

particulièrement les patients en arrêt de traitement aigu, auront une augmentation du temps d'endormissement, un temps total en sommeil plus court, une diminution de l'efficacité du sommeil et une augmentation du nombre et de la durée des éveils nocturnes, une diminution du SLP et une diminution du délai d'apparition du SP. Il est aussi attendu qu'il n'y ait pas de différence entre les participants sains et les patients au niveau de la durée du SP.

9.3. Caractériser l'activité EEG en sommeil paradoxal dans la schizophrénie

Le troisième objectif de cette thèse est de révéler des anomalies du SP non observées par l'analyse visuelle standard du signal polysomnographique chez les personnes atteintes de schizophrénie pour vérifier l'hypothèse générale d'un dysfonctionnement des mécanismes du SP. Afin d'atteindre cet objectif, le spectre d'amplitude de l'EEG du SP obtenu par analyse spectrale chez 10 personnes en premier épisode de schizophrénie n'ayant jamais reçu de traitement pharmacologique a été comparé à celui de 30 participants sains. L'ensemble des participants à cette étude devaient dormir deux nuits en laboratoire de sommeil pour obtenir le tracé polysomnographique. L'EEG de la deuxième nuit a été utilisé pour effectuer l'analyse spectrale du SP.

Basées sur les études portant sur l'EEG quantifié d'éveil et du sommeil paradoxal, les hypothèses testées sont que, comparativement aux participants sains, les patients en premier épisode de schizophrénie jamais traités auront une augmentation de l'activité delta dans les régions corticales frontales, une diminution de l'activité alpha et une augmentation de l'activité bêta. Enfin, des corrélations entre la bande de fréquence alpha et les symptômes de la schizophrénie sont attendues.

Résultats : Articles de recherche

1. Premier article: Poulin J., Chouinard S., Pampoulova T., Lecomte Y., Stip E., Godbout R. (2009). *Sleep habits in middle-aged, non-hospitalized men and women with schizophrenia : a comparison with healthy controls. Psychiatry Research, in press.*

Title Page

Sleep habits in middle-aged, non-hospitalized men and women with schizophrenia: a comparison with healthy controls

Julie Poulin^a, Sylvie Chouinard^{ab}, Tania Pampoulova^a, Yves Lecomte^b,
Emmanuel Stip^{ac}, and Roger Godbout^{ac*}

^aCentre de Recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-H. Lafontaine, Montréal (Québec) Canada, ^bUniversité du Québec à Montréal, Montréal (Québec) Canada, ^cDepartment of Psychiatry, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada.

Running head: Sleep habits in schizophrenia

Location of work and address for reprints: *Corresponding author's address:

Roger Godbout, Ph.D.

Centre de recherche Fernand-Seguin

Hôpital Rivière-des-Prairies

7070 Perras, Montréal (Québec) Canada H1E 1A4

Tel: (1)514-323-7260. Fax : (1)514-328-3533.

Abstract

Patients with schizophrenia may have sleep disturbances even when clinically stable under antipsychotic treatments. To better understand this issue, we measured sleep characteristics between 1999 and 2003 in 150 outpatients diagnosed with DSM-IV schizophrenia or schizoaffective disorder and 80 healthy participants using a sleep habits questionnaire. Comparisons between both groups were performed and multiple comparisons were Bonferroni corrected. Compared to healthy participants, patients with schizophrenia reported significantly increased sleep latency, time in bed, total sleep time and frequency of naps during weekdays and weekends along with normal sleep efficiency, sleep satisfaction and feeling of restfulness in the morning. In conclusion, sleep-onset insomnia-like disturbances is a major, enduring disorder in middle-aged, non-hospitalized patients with schizophrenia that are otherwise clinically stable under antipsychotic and adjuvant medications. Noteworthy, these patients do not complain of sleep-maintenance insomnia-like disturbances but report increased sleep propensity and normal sleep satisfaction. These results may reflect circadian disturbances in schizophrenia, but objective laboratory investigations are needed to confirm subjective sleep reports.

Key words: Circadian rhythm; schizophrenic disorder; questionnaires; outpatients.

1. Introduction

Most studies on sleep disturbances in schizophrenia have been performed in small samples using polysomnography (Benca et al., 1992; Tandon et al., 1992; Keshavan et al., 1996). On one hand, a recent meta-analysis on polysomnography show that drug-free patients with schizophrenia have increased sleep latency, decreased total sleep time, increased wake after sleep onset and reduced sleep efficiency (Chouinard et al., 2004), thus suggesting insomnia-like sleep disturbances. On the other hand, many polysomnographic studies have shown that typical and atypical antipsychotics decrease sleep onset latency, increase total sleep time and sleep efficiency in patients with schizophrenia compared to untreated patients (Taylor et al., 1991; Nofzinger et al., 1993; Wetter et al., 1996; Hinze-Selch et al., 1997; Maixner et al., 1998; Salin-Pasqual et al., 1999). Compared to healthy participants however, patients with schizophrenia clinically stabilized with antipsychotics still show polysomnographic sleep disturbances such as increased sleep latency and decreased amount of slow-wave-sleep (Kajimura et al., 1995). Unfortunately, only a small number of studies compared treated patients with schizophrenia to healthy participants, thus leading to a lack of knowledge on this issue (Monti and Monti, 2004).

Questionnaires studies are a good indication of sleep habits and may be better suited to identify clinically-relevant sleep disturbances in patients with schizophrenia compared to polysomnography (Godbout, 2006). The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI, Buysse et al., 1989) is such an instrument and the few studies specifically assessing sleep habits in schizophrenia using the PSQI showed that, compared to healthy participants, patients with schizophrenia report longer sleep latency, reduced sleep quality, and increased morning sleepiness (Doi et al., 2000; Hostetter et al., 2003; 2005). Martin et al. (2005) used a questionnaire customized for their sleep laboratory and showed that patients with schizophrenia reported later rise time in the morning, increased total sleep time and increased frequency of naps compared to healthy participants. Using a visual-analog scale, Dursun et al. (1999) found that, compared to healthy participants, patients with schizophrenia reported decreased sleep quality and increased diurnal sleepiness.

Unfortunately, most of these studies were performed with small samples and reported about a limited number of questions on sleep habits. Thus, the present study aims at evaluating sleep habits using a questionnaire in a large group of non-hospitalized patients with schizophrenia clinically stable under antipsychotic and adjuvant treatments. The literature on polysomnography and sleep questionnaires in schizophrenia leads us to hypothesize that, as a group, such patients would report insomnia-like sleep disturbances.

2. Methods

2.1. Participants

2.1.1. Patients with schizophrenia

One hundred and fifty outpatients with schizophrenia who accepted to participate in a life quality study between the years 1999 to 2003 (Caron et al., 2005) were contacted again to participate in the present study, and all accepted. Socio-demographic, medical and pharmacological information, including compliance, were collected through analyses of medical files and by direct interviews by a trained evaluator. Diagnoses were made using the DSM-IV (APA, 2004). No effort was made to screen specific sleep disorders. Socio-demographic and clinical characteristics are presented in Table 1.

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

Patients were stabilized with various typical and atypical antipsychotics as well as anticholinergics for extra-pyramidal symptoms adverse effect, benzodiazepines for comorbid insomnia and/or anxiety, antidepressants for comorbid depressive affect and mood stabilizers for comorbid manic symptoms (see Table 2).

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

2.1.2. Healthy participants

The sleep habits questionnaire data from 80 healthy participants selected according to their age was collected through various research projects in our sleep laboratory between 1996 and 2003 (see table 1). Education level, employment and marital status were not available. They were screened for sleep disorders using a medical interview questionnaire and polysomnography. All of the healthy participants included in the present study were free from sleep disorders such as restless legs syndrome, periodic leg movements during sleep and sleep apnea syndrome. All were free from personal or familial (first degree) history of psychiatric or neurological disorders and none were taking CNS active medication, including psychotropic medication.

2.2. Informed consent and ethics

All participants signed informed consent after receiving a full description of the purpose of the study and the risks involved. Patients and healthy participants received a financial compensation for their participation in the study. The protocol was approved by the Ethics Committee of the Fernand-Seguin Research Center, Louis-H Lafontaine Hospital, in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.3. Sleep habits questionnaire

The questionnaire is a home-made, self-rated form routinely used in our sleep laboratory for a large array of research projects (Limoges et al., 2005). It is filled and/or reviewed in the presence of trained personnel in case clarifications are required. The psychometric properties of this instrument has not yet been published.

The questionnaire is based on typical sleep habits for the past month; the questions are tailored to reflect clinically relevant and polysomnography compatible variables that are sometimes not directly provided by published standardized tools such as the PSQI (Buysse et al., 1989), including the number/duration of awakenings per night and daytime napping. More precisely, it includes the following eight items and subitems:

1- Usual bedtime? a) Weekdays; b) Weekends

2- Usual rise time? a) Weekdays; b) Weekends

3- Alarm clock use? (Yes/No) : a) Weekdays; b) Weekends

4- Naps? (Yes/No) / Average duration of naps? (minutes) : a) Weekdays; b) Weekends

5- Usual sleep latency? (minutes)

6- Number of nocturnal awakenings? / Average duration of nocturnal awakenings? (minutes)

7- Feeling refreshed in the morning? (four points scale: 4-very/ 3-moderately/ 2-a little/ 1-not at all)

8- Satisfied with your sleep? (Yes/No).

In addition, the following variables were extracted from answers to the sleep questionnaire:

bedtime shift (difference between weekends and weekdays bedtimes), rise time shift (difference between weekends and weekdays rise times), Time in bed (time elapsed from bedtime to rise time) for weekdays, weekends and averaged on the whole week, Total sleep time (TST) [time in bed – (time to fall asleep + duration of nocturnal awakenings)], Sleep efficiency [TST / (TST + duration of nocturnal awakenings) * 100%].

2.4. Statistical analysis

Since both groups of participants included different gender proportion, 2X2 (Group X Gender) ANOVAs were performed on continuous sleep habits variables using Statistica 6.0 Software (Statsoft Inc, 2004). Group effects and gender effects were tested using Mann-Whitney U tests for discrete variables and Chi-squares for dichotomous variables. Statistical significance level was corrected for the number of tests performed using Bonferroni (0.05/20) and the p value considered for significance was thus set at 0.0025 (Abdi, 2007) . Moreover, descriptive statistics according to gender within groups were computed.

3. Results

Compared to healthy participants, the group of patients with schizophrenia reported getting to bed earlier, taking more time to fall asleep, spending more time in bed, sleeping longer and getting out of bed later. A smaller proportion of patients with schizophrenia reported using the alarm clock during weekdays compared to healthy controls. The group of patients also reported napping more frequently during both weekdays and weekends. The two groups did not show significant differences on number and duration of awakenings nor on sleep efficiency, sleep satisfaction and feeling refreshed in the morning (Table 3).

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

A significant effect of gender was observed only for bedtime during weekdays and weekends, showing that women in general (i.e., both groups merged) reported going to bed earlier than men. There were no significant Group x Gender interactions. Non-parametric tests did not show significant gender effect within groups neither (Table 4).

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

4. Discussion

The main sleep disturbance reported in the present study by middle-aged, clinically-stable, non-hospitalized patients with schizophrenia is increased time to fall asleep. This is the most frequently reported sleep disturbance in schizophrenia, in subjective as well as objective studies in never-treated, drug withdrawn and treated patients with schizophrenia (Benson and Zarcone, 2000; Chouinard et al., 2004). Some antipsychotic treatments are known to reduce sleep latency, but rarely to normal values (Monti and Monti, 2004). The present results confirm that sleep-onset insomnia-like disturbance is a major, enduring problem in non-hospitalized patients with schizophrenia.

In the present study, patients did not report symptoms of sleep-maintenance insomnia-like disturbance. Compared to healthy participants, they reported more time in bed (earlier bedtime and later rise time), the same number and duration of nocturnal awakenings and a normal sleep efficiency. These results lead to an increased total sleep time during the night and, combined with an increased frequency of napping, an increased absolute tendency to sleep over 24 hours in patients with schizophrenia compared to healthy participants. This increased time asleep could be due to partial sleep deprivation in healthy controls during weekdays because of scheduled activities. This possibility is supported by the increased use of an alarm clock during weekdays as well as by the greater rise time shift between weekdays and weekends reported by healthy participants, suggesting a rebound of sleep during weekends. However, patients still have increased time in bed and napping frequency during weekends compared to healthy controls suggesting that weekdays schedules may not be the only explanation for the results observed in the present study. Interestingly enough, we also found that sleep satisfaction and feeling of restfulness in the morning was not different between patients and healthy participants. In clear, 77% of patients and 71% of healthy participants reported being satisfied with their sleep and both groups reported to feel “moderately” (thus not “fully”) refreshed in the morning. This does not contradict quality-of-life studies reporting reduced restorative sleep in stable outpatients with schizophrenia since these studies often lack a control group (Ritsner et al., 2004; Hofstetter

et al., 2005). A finer segregation between groups on sleep satisfaction could have been achieved by a multiple points scale including, for example, “very good” and “fairly good” levels.

There are at least three possibilities to explain the presence of apparently contradictory sets of results, i.e., sleep-onset insomnia and hypersomnia-like disturbances: 1) increased time in bed and increased napping contribute to sleep-onset insomnia-like disturbance as suggested by the sleep hygiene model (Stepanski and Wyatt, 2003); 2) patients try to recuperate from sleep-onset insomnia-like disturbance by increasing their time in bed as well as napping; 3) these sleep habits reflect circadian disturbances in schizophrenia. The first possibility is less likely since patients show a sleep efficiency comparable to that of controls, together with the fact that suboptimal sleep hygiene is not reliably related to sleep-onset insomnia (Stepanski and Wyatt, 2003). The second possibility is unlikely since patients reported feeling normally refreshed in the morning, leaving few reasons for a need of recuperation. The present results rather suggest that middle-aged, non-hospitalized patients with schizophrenia have circadian disturbances that are somehow successfully compensated for. Many studies have shown that patients with schizophrenia have reduced circadian amplitude and disturbed rhythmicity leading to reduced consolidation of sleep and waking (Wirz-Justice et al., 1997; Boivin et al., 2000; Haug et al., 2000; Martin et al., 2001; Wirz-Justice et al., 2001; Martin et al., 2005). The present results showing that patients report normal number and duration of awakenings may be explained by a discrepancy between subjective estimates of patients and polysomnographically-derived, objective measures of awakenings (Armitage et al., 2004). Reduced social zeitgebers have been proposed as an important factor to explain some part of this sleep-wake cycle disturbances. Indeed, Martin et al (2005) have shown that working was associated with improved sleep efficiency and daytime wakefulness in patients with schizophrenia. Unfortunately, we could not further test the impact of working on sleep habits in the present study.

Other factors may contribute to sleep-wake disturbances in schizophrenia, such as antipsychotics and adjuvant treatments or their adverse effects. For instance, studies have shown that typical antipsychotic treatments were sometimes associated to circadian disorders and that switching to an atypical antipsychotic reinstated the circadian cycle (Wirz-Justice et al., 1997; 2001; Ayalon et al., 2002). We are presently pursuing this matter further by statistically modeling the specific effects of antipsychotics, anticholinergics, benzodiazepines, antidepressants and mood stabilizers on subjective sleep variables in patients with schizophrenia. Meanwhile, it can be hypothesized that hypersomnia-like sleep disturbances in patients with schizophrenia (increased time in bed and increased frequency and duration of naps) may also reflect sleepiness induced by the use of such treatments, individually or altogether (see reviews of DeMartinis and Winokur, 2007; Cohrs, 2008; Krystal et al., 2008). Finally, it is well known that long-term treatment with medications such as atypical antipsychotics is related to weight gain whereas increased body mass index and chronic neuroleptic use have been related to obstructive sleep apnea leading to daytime sleepiness (Winkelman, 2001). Even though it is possible that a certain number of the 150 patients with schizophrenia participating in the present study could have suffered from a sleep apnea syndrome, it did not translate into the group mean values for sleep efficiency and feeling normally refreshed in the morning. Thus, even though comorbid medical conditions and sleep disorders could contribute to hypersomnia-like disturbances in some patients with schizophrenia (Ancoli-Israel et al., 1999), it is not likely the case in the present study. Comorbid psychiatric disorders could also be involved in sleep habits of outpatients with schizophrenia. In the present study, it was not possible to clearly dissociate effects of medications from effects of comorbid psychiatric disorders since we could not randomize groups of patients.

Our findings also show that gender has a minor influence on sleep-wake disturbance observed in middle-aged, non-hospitalized patients with schizophrenia. The present results on gender effect only showed that women in general have an earlier bedtime than men and this could reflect an increased sleep propensity in women (Leibenluft, 1993; Krishnan, 2006). Since a larger proportion of men was included in the group of patients compared to

healthy participants and that an earlier bedtime was still observed in the former group, gender effect cannot explain the significantly different bedtimes we found. Thus, overall, the present results show that gender is probably not a significant variable determining sleep habits reported by patients with schizophrenia.

In sum, the main sleep disturbance reported by middle-aged, non-hospitalized patients with schizophrenia relates to sleep initiation, suggesting a sleep-onset insomnia-like disturbance. However, patients do not present with symptoms of sleep-maintenance insomnia-like disturbances, they rather present sleep habits suggesting hypersomnia-like disturbances, together with normal sleep efficiency, sleep satisfaction and feeling of restfulness. We thus suggest that middle-aged, outpatients with schizophrenia have circadian disturbances that are somehow successfully compensated for. More laboratory investigations are needed to test this possibility and the selective effects of antipsychotic and adjuvant medications on sleep habits in patients with schizophrenia should also be considered.

Acknowledgments

This research was partly supported by a MD/PHD fellowship from the Canadian Institutes of Health Research to JP and by the University of Montreal Eli Lilly Canada Chair in Schizophrenia Research held by ES. No author report competing interests.

References

- Abdi, H. 2007. Bonferroni and Sidak corrections for multiple comparisons, in N.J. Salkind (ed.): *Encyclopedia of Measurement and Statistics*. Thousand Oaks, CA: Sage, p.103-107.
- American Psychiatric Association. 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Ancoli-Israel, S., Martin, J., Jones, D.W., Caligiuri, M., Patterson, T., Harris, M.J., Jeste, D.V. 1999. Sleep-disordered breathing and periodic limb movements in sleep in older patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry* 45, 1426-1432.
- Armitage, R. 1995. The distribution of EEG frequencies in REM and NREM sleep stages in healthy young adults. *Sleep* 18, 334-341.
- Armitage, R., Cole, D., Suppes, T., Ozcan, M.E. 2004. Effects of clozapine on sleep in bipolar and schizoaffective disorders. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 28, 1065-1070.
- Ayalon, L., Hermesh, H., Dagan, Y. 2002. Case study of circadian rhythm sleep disorder following haloperidol treatment: reversal by risperidone and melatonin. *Chronobiology International* 19, 947-959.
- Benca, R.M., Obermeyer, W.H., Thisted, R.A., Gillin, J.C. 1992. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* 49, 651-670.
- Benson, K.L., Zarcone, V.P. 2000. Schizophrenia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practices of sleep medicine*. 3rd ed. Philadelphia, Pa.: W.B. Saunders; 1159-1167.
- Boivin, D.B., Morisset, N.J., Lal, S. 2000. Abnormal circadian rhythm of sleep propensity in chronic schizophrenia. *Sleep* 23, A362.
- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., 3rd, Monk, T.H., Berman, S.R., Kupfer, D.J. 1989. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* 28, 193-213.
- Caron, J., Lecomte, Y., Stip, E., Renaud, S. 2005. Predictors of quality of life in schizophrenia. *Community Mental Health Journal* 41, 399-417.

Chouinard, S., Poulin, J., Stip, E., Godbout, R. 2004. Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 30, 957-967.

Cohrs, S. 2008. Sleep disturbances in patients with schizophrenia : impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs*. 22, 939-962.

DeMartinis, N.A., Winokur, A. 2007. Effects of psychiatric medications on sleep and sleep disorders. *CNS and Neurological Disorders Drug Targets* 6, 17-29.

Doi, Y., Minowa, M., Uchiyama, M., Okawa, M., Kim, K., Shibui, K., Kamei, Y. 2000. Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry Research* 97, 165-172.

Dursun, S.M., Patel, J.K., Burke, J.G., Reveley, M.A. 1999. Effects of typical antipsychotic drugs and risperidone on the quality of sleep in patients with schizophrenia: a pilot study. *Journal of Psychiatry and Neurosciences* 24, 333-337.

Godbout R. 2006. Sleep disturbance in schizophrenia. In: Monti JM and Pandi-Perumal SR. *Clinical Pharmacology of Sleep*. Basel (Switzerland): Birkhauser, pp.125-131.

Haug, H.J., Wirz-Justice, A., Rössler, W. 2000. Actigraphy to measure day structure as a therapeutic variable in the treatment of schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl*, 91-95.

Hinze-Selch, D., Mullington, J., Orth, A., Lauer, C.J., Pollmacher, T. 1997. Effects of clozapine on sleep: a longitudinal study. *Biological Psychiatry* 42, 260-266.

Hofstetter, J.R., Lysaker, P.H., Mayeda, A.R. 2005. Quality of sleep in patients with schizophrenia is associated with quality of life and coping. *BMC Psychiatry* 3, 13.

Hofstetter, J.R., Mayeda, A.R., Happel, C.G., Lysaker, P.H. 2003. Sleep and daily activity preferences in schizophrenia: associations with neurocognition and symptoms. *Journal of Nervous and Mental Diseases* 191, 408-410.

Kajimura, N., Kato, M., Okuma, T., Sekimoto, M., Watanabe, T., Takahashi, K. 1995. A quantitative sleep-EEG study on the effects of benzodiazepine and zopiclone in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 15, 303-312.

Keshavan, M.S., Reynolds, C.F. 3rd, Miewald, J.M., Montrose, D.M. 1996. A longitudinal study of EEG sleep in schizophrenia. *Psychiatry Research* 59, 203-211.

Krishnan, V., Collop, N.A. 2006. Gender differences in sleep disorders. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 12, 383-389.

Krystal, A.D., Goforth, H.W., Roth, T. 2008. Effects of antipsychotic medications on sleep in schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology* 23, 150-160.

Leibenluft, E. 1993. Do gonadal steroids regulate circadian rhythms in humans? *Journal of Affective Disorders* 29, 175-181.

Limoges, E., Mottron, L., Bolduc, C., Berthiaume, C., Godbout, R. 2005. Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain* 128, 1049-1061.

Maixner, S., Tandon, R., Eiser, A., Taylor, S., DeQuardo, J.R., Shipley, J. 1998. Effects of antipsychotic treatment on polysomnographic measures in schizophrenia: a replication and extension. *American Journal of Psychiatry* 155, 1600-1602.

Martin, J., Jeste, D.V., Caligiuri, M.P., Patterson, T., Heaton, R., Ancoli-Israel, S. 2001. Actigraphic estimates of circadian rhythms and sleep/wake in older schizophrenia patients. *Schizophrenia Research* 47, 77-86.

Martin, J.L., Jeste, D.V., Ancoli-Israel, S. 2005. Older schizophrenia patients have more disrupted sleep and circadian rhythms than age-matched comparison subjects. *Journal of Psychiatry Research* 39, 251-259.

Monti, J.M., Monti, D. 2004. Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. *Sleep Medicine Reviews* 8, 133-148.

Nofzinger, E.A., van Kammen, D.P., Gilbertson, M.W., Gurklis, J.A., Peters, J.L. 1993. Electroencephalographic sleep in clinically stable schizophrenic patients: two-weeks versus six-weeks neuroleptic-free. *Biological Psychiatry* 33, 829-835.

Ritsner, M., Kurs, R., Ponizovsky A., Hadjez J. 2004. Perceived quality of life in schizophrenia: relationships to sleep quality. *Quality of Life Research* 13, 783-791.

Salin-Pascual, R.J., Herrera-Estrella, M., Galicia-Polo, L., Lurrabaquio, M.R. 1999. Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency. *Biological Psychiatry* 46, 141-143.

Stepanski, E.J., Wyatt, J.K. 2003. Use of sleep hygiene in the treatment of insomnia. *Sleep Medicine Reviews* 7, 215-225.

Tandon, R., Shipley, J.E., Taylor, S., Greden, J.F., Eiser, A., DeQuardo, J., Goodson, J. 1992. Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 49,185-194.

Taylor, S.F., Tandon, R., Shipley, J.E., Eiser, A.S. 1991. Effect of neuroleptic treatment on polysomnographic measures in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 30, 904-912.

Wetter, T.C., Lauer, C.J., Gillich, G., Pollmacher, T. 1996. The electroencephalographic sleep pattern in schizophrenic patients treated with clozapine or classical antipsychotic drugs. *Journal of Psychiatry Research* 30, 411-419.

Winkelman, J.W. 2001. Schizophrenia, obesity, and obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Psychiatry* 62, 8-11.

Wirz-Justice, A., Cajochen, C., Nussbaum, P. 1997. A schizophrenic patient with an arrhythmic circadian rest-activity cycle. *Psychiatry Research* 73, 83-90.

Wirz-Justice, A., Haug, H.J., Cajochen, C. 2001. Disturbed circadian rest-activity cycles in schizophrenia patients: an effect of drugs? *Schizophrenia Bulletin* 27, 497-502.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of study participants

	Patients with schizophrenia	Healthy participants
n	150	80
% male	69%	45%
Mean age (SD)	40.2 (9.2)	39.8 (9.9)
Mean education in years	11	NA
% French speaking	93%	NA
% unemployed	80%	NA
% living alone	95%	NA
Mean duration of disease (years)	16	
Mean number of hospitalisation	6.6	
Mean duration of hospital stay (months)	16	
% who visit psychiatrist 1/month	59%	
% of Paranoid schizophrenia	59%	
% of Schizoaffective disorder	20%	
% of Other type of schizophrenia	21%	

NA: Information not available.

Table 2. Pharmacological profile of the patients with schizophrenia sample.

Type of medication	Number of patients
First-generation antipsychotics	87
Second-generation antipsychotics	84
Anticholinergics	79
Benzodiazepine derivatives	55
Fast action	14
Intermediary	38
Slow action	3
Antidepressants	36
SSRI	28
Tricyclics	4
Other	4
Mood stabilizers	29

Notes: 28 patients received a first-generation antipsychotic as an adjuvant to a second generation antipsychotic. Benzodiazepine derivatives were prescribed as a bedtime treatment in 17 of the 55 patients.

Table 3. Sleep variables in 150 middle-aged patients with schizophrenia (Sz) in comparison to 80 healthy controls (Ct) (mean \pm SD). Results of ANOVAs on group effects and between-groups comparisons.

Sleep habits variables	Sz	Ct	Statistic	<i>p</i>
Weekdays				
Time in bed (hours) ^a	9.9 \pm 1.8	7.6 \pm 1.0	$F(1,220)=95.5$	<0.0001*
Bedtime (clock hours) ^a	10:30 \pm 1:42	11:00 \pm 1:06	$F(1,220)=7.9$	0.005
Rise time (clock hours) ^a	8:18 \pm 2:24	6:42 \pm 1:00	$F(1,225)=28.5$	<0.0001*
Alarm clock (% Yes) ^c	26%	67%	$\chi^2=33.8$	<0.0001*
Naps (% Yes) ^c	47%	15%	$\chi^2=23.9$	<0.0001*
Duration of naps (minutes) ^a	81.3 \pm 59.6	51.6 \pm 39.2	$F(1,74)=2.2$	0.15
Weekends				
Time in bed (hours) ^a	9.8 \pm 1.9	8.4 \pm 1.7	$F(1,219)=30.9$	0.0001*
Bedtime (clock hours) ^a	11:24 \pm 1:54	11:54 \pm 1:36	$F(1,220)=12.0$	0.0006*
Rise time (clock hours) ^a	9:00 \pm 2:24	8:18 \pm 1:18	$F(1,224)=24.4$	0.02
Alarm clock (% Yes) ^c	18%	3%	$\chi^2=12.0$	<0.001*
Naps (% Yes) ^c	43%	21%	$\chi^2=11.1$	<0.0009*
Duration of naps (minutes) ^a	93.4 \pm 62.8	59.1 \pm 44.0	$F(1,73)=3.4$	0.07
Difference between weekends and weekdays				
Bedtime shift (clock hours) ^a	0:48 \pm 1:06	1:00 \pm 1:00	$F(1,219)=3.0$	0.09

Rise time shift (clock hours) ^a	0:45±1:12	1:36±1:00	$F(1,224)=22.4$	<0.0001*
Mean of 7 days				
Time in bed (hours) ^a	9.9±1.8	8.0±1.0	$F(1,221)=68.4$	<0.0001*
Sleep latency (minutes) ^a	38.0±40.5	16.2±16.6	$F(1,221)=15.3$	<0.0001*
	542.6±112.		$F(1,204)=42.0$	
Total sleep time (minutes) ^a	5	445.9±69.3		<0.0001*
Number of awakenings (Nb.) ^a	1.4±1.7	1.4±1.2	$F(1,223)=1.2$	0.67
Duration of awakenings (minutes) ^a	12.4±27.1	13.3±28.5	$F(1,212)=0.0$	0.96
Sleep efficiency (%) ^a	97.8±4.9	96.8±6.9	$F(1,204)=0.6$	0.43
Sleep satisfaction (% Y) ^c	77%	71%	$\chi^2=0.9$	0.31
Refresh in the morning (1=min.; 4=max.) ^b	3.0±0.8	2.9±0.8	$Z=0.5$	0.57

Notes : ^a : Group effect tested with ANOVAs, ^b : Between-groups comparisons using Mann-Whitney U tests; ^c : Between-groups comparisons using Chi-square tests; Bedtime shift = difference between weekends and weekdays; Rise time shift = difference between weekends and weekdays; Time in bed = time elapsed from bedtime to rise time; Total sleep time (TST) = [time in bed – (time to fall asleep + duration of nocturnal awakenings)]; Sleep efficiency = [TST / (TST + duration of nocturnal awakenings) * 100%]. *: Significant with Bonferonni correction (alpha < .0025).

Table 5. Sleep variables in men and women with schizophrenia (Men Sz, Women Sz), and healthy control men and women (Men Ct, Women Ct). (mean \pm SD). Results of ANOVAs on Gender effects and Gender X Group Interaction and results of within-groups gender comparisons.

Sleep habits variables	Men Ct		Women Ct		Gender effect		Interaction	
	Men Sz	Women Sz	Men Ct	Women Ct	Statistic	p	Statistic	p
n	104	46	36	44				
Age	40.2 \pm 8.9	41.1 \pm 8.9	40.9 \pm 9.8	38.8 \pm 10.2				
Weekdays								
Time in bed (hours) ^a	9.9 \pm 1.6	9.8 \pm 2.2	7.5 \pm 1.0	7.7 \pm 1.1	$F(1,220)=0.1$	0.74	$F(1,220)=0.5$	0.47
Bedtime (clock hours) ^a	10:42 \pm 1:48	10:12 \pm 1:18	11:18 \pm 1:18	10:48 \pm 0:54	$F(1,220)=10.9$	0.03*	$F(1,220)=0.0$	0.85
Rise time (clock hours) ^a	8:24 \pm 2:24	8:00 \pm 2:06	6:48 \pm 1:18	6:30 \pm 0:42	$F(1,225)=1.2$	0.27	$F(1,225)=0.0$	0.99
Alarm clock (% Yes) ^c	25%	30%	58%	74%		NS ^c		
Naps (% Yes) ^c	46%	49%	19%	11%		NS ^c		
Duration of naps (minutes) ^a	81.0 \pm 57.0	80.0 \pm 67.0	44.2 \pm 37.3	62.0 \pm 43.8	$F(1,74)=0.2$	0.65	$F(1,74)=0.3$	0.62
Week-ends								
Time in bed (hours) ^a	9.7 \pm 1.8	10.1 \pm 2.3	8.4 \pm 2.4	8.3 \pm 0.9	$F(1,219)=0.5$	0.49	$F(1,219)=0.6$	0.44
Bedtime (clock hours) ^a	11:36 \pm 2:00	11:00 \pm 1:30	11:54 \pm 2:12	11:54 \pm 1:00	$F(1,220)=4.1$	0.04*	$F(1,220)=0.3$	0.58
Rise time (clock hours) ^a	9:00 \pm 2:24	9:00 \pm 2:06	8:18 \pm 1:30	8:18 \pm 1:06	$F(1,224)=0.0$	0.98	$F(1,224)=0.0$	0.91
Alarm clock (% Yes) ^c	19%	16%	6%	0%		NS ^c		
Naps (% Yes) ^c	45%	41%	17%	25%		NS ^c		
Duration of naps (minutes) ^a	98.8 \pm 67.9	80.2 \pm 47.0	57.8 \pm 56.3	60.0 \pm 37.3	$F(1,73)=0.2$	0.63	$F(1,73)=0.4$	0.54
Difference between weekends and weekdays								
Bedtime shift (clock hours) ^a	0:51 \pm 1:12	0:40 \pm 0:54	0:56 \pm 0:54	1:06 \pm 1:00	$F(1,219)=0.0$	0.96	$F(1,219)=1.3$	0.26

Rise time shift (clock hours) ^a	0:39±1:18	0:58±1:06	1:27±1:00	1:42±1:00	$F(1,224)=3.1$	0.08	$F(1,224)=0.0$	0.91
Mean of 7 days								
Time in bed (hours) ^a	9.8±1.6	9.9±2.1	7.9±1.3	8.0±0.8	$F(1,221)=0.3$	0.56	$F(1,221)=0.0$	0.92
Sleep latency (minutes) ^a	40.9±44.8	29.5±26.9	12.4±16.5	19.4±16.2	$F(1,221)=0.2$	0.65	$F(1,221)=3.5$	0.06
Total sleep time (minutes) ^a	534.5±102.0	556.1±132.4	455.0±70.5	438.7±68.3	$F(1,204)=0.0$	0.86	$F(1,204)=1.5$	0.21
Number of awakenings (Nb.) ^a	1.4±1.8	1.5±1.6	1.2±1.1	1.5±1.2	$F(1,223)=1.1$	0.29	$F(1,223)=0.4$	0.53
Duration of awakenings (minutes) ^a	12.0±28.1	13.2±25.8	7.1±10.9	18.4±36.4	$F(1,212)=2.3$	0.13	$F(1,212)=1.5$	0.22
Sleep efficiency (%) ^a	97.9±5.2	97.5±4.6	98.5±2.1	95.6±8.9	$F(1,204)=3.4$	0.06	$F(1,204)=2.2$	0.14
Sleep satisfaction (% Y) ^c	77%	76%	80%	64%		NS ^c		
Refresh in the morning (1=min.; 4=max.) ^b	3.1±0.8	2.9±0.9	3.1±0.8	2.8±0.8		NS ^b		

^a : Gender effect and Gender X Group Interactions using ANOVAs; ^b : Gender differences within-group comparisons using Mann-Whitney U tests; ^c : Gender differences within-group comparisons using Chi-square tests; NS: non-significant. Bedtime shift = difference between weekends and weekdays; Rise time shift = difference between weekends and weekdays; Time in bed = time elapsed from bedtime to rise time; Total sleep time (TST) = [time in bed – (time to fall asleep + duration of nocturnal awakenings)]; Sleep efficiency = [TST / (TST + duration of nocturnal awakenings) * 100%].

2. Deuxième article: Chouinard, S., Poulin, J., Stip E., Godbout, R. (2004). *Sleep in Untreated Patients with Schizophrenia: A Meta-Analysis. Schizophrenia Bulletin. 30(4): 957-967.*

Sleep in Untreated Patients with Schizophrenia:

A Meta-Analysis

by Sylvie Chouinard, Julie Poulin, Emmanuel Stip and Roger Godbout

Reprint requests should be send to Dr. Roger Godbout, Centre de recherche Fernand-Seguin Hôpital Louis-H. Lafontaine, 7331 Hochelaga, Montréal (Québec) Canada H1N 3V2.

Abstract

The present meta-analysis investigated the characteristics of sleep in patients with schizophrenia without neuroleptic treatment at the time of sleep recording. The 20 selected studies included 648 participants (318 patients with schizophrenia and 330 healthy subjects). Effect sizes were evaluated using « d » values for the following sleep variables: sleep latency (SL), total sleep time (TST), sleep efficiency index (SEI), total awake time (TAT), stage 2 percentage (S2%), stage 4 percentage (S4%), slow-wave-sleep percentage (SWS%), rapid-eye-movement sleep percentage (REM%) and REM sleep latency (REML). The initial meta-analysis revealed that patients with schizophrenia have the following sleep disorders: increased SL, decreased TST, decreased SEI and increased TAT. A moderator analysis revealed that these sleep disorders were worse for the neuroleptic withdrawal group relative to the never treated group. However, only never treated patients showed significantly diminished S2%. These results confirm that patients with schizophrenia have sleep disorders that are not necessarily a consequence of neuroleptic treatments, suggesting that sleep disorders are an intrinsic feature of schizophrenia. However, it must be noted that some sleep disorders may be amplified by residual effects of neuroleptic withdrawal, while others appear to be dampened by neuroleptic treatment.

Keywords : Schizophrenia, sleep, electroencephalogram, meta-analysis, neuroleptic drug-free

Introduction

The most prominent sleep abnormalities reported in patients with schizophrenia are an increased sleep latency (SL) (Benson et al 1991, 1996; Jus et al 1973; Van Cauter et al 1991), decreased total sleep time (TST) (Feinberg and Hiatt 1978; Lauer et al 1997; Poulin et al 2003), decreased sleep efficiency index (SEI) (Benson and Zarcone 1993; Hudson et al 1993; Nishino et al 1998), increased total awakening time (Benson et al 1991, 1996; Keshavan et al 1998) and a shortened REM sleep latency (REML) (Benson et al 1991; Ganguli et al 1985; Kupfer et al 1970). However, some studies did not confirm these findings in SL (Gaillard et al 1984; Roeschke et al 1998), TST (Jus et al 1973; Kempnaers et al 1988), SEI (Ganguli et al 1985; Poulin et al 2002), TAT (Nishino et al 1998; Van Cauter et al 1991) and REML (Keshavan et al 1998; Riemann et al 1995). Moreover, it appears that inconsistencies remain regarding certain characteristics of sleep in patients with schizophrenia, especially, increased total awake time (TAT) and shortened REML. One possible explanation is that neuroleptic withdrawal itself has residual effects not present in never treated patients.

The aim of the present meta-analysis was to contribute to a better understanding of results in previous studies which evaluated sleep in untreated patients with schizophrenia. The meta-analytic method permits the integration of all results from comparable studies and identifies differences between experimental and control groups. Meta-analysis can further identify moderator variables that explain the variability between the results of different studies. (e.g., some studies with never treated patients and others with neuroleptic withdrawal patients), bringing an objective basis for possible explanations.

Benca et al. (1992) performed a meta-analysis on sleep in nine psychiatric disorders, including schizophrenia. They reviewed 11 studies on sleep in patients with schizophrenia without neuroleptic treatment at the polysomnographic sleep recording. They found only three studies in which sleep parameters in patients with schizophrenia were compared to those of healthy individuals. The meta-analytic results based on these

three studies revealed that the group with schizophrenia had increased SL, decreased TST and decreased SWS times. In this meta-analysis, the high number of variables studied and the very small number of studies comparing sleep in schizophrenia to healthy controls reduced the power of the results. Moreover, since then, additional studies involving patients with schizophrenia and healthy participants have been published. Thus, a larger meta-analysis is required.

The present report has two goals : 1) to provide a systematic overview of studies' results on sleep abnormalities in untreated patients with schizophrenia as compared to healthy subjects; 2) to explore the effect of the drug-free condition (i.e., some studies recorded never treated patients while other recorded neuroleptic withdrawal patients) on the variability of the results of those studies.

Methods and Materials

Selection of Studies

A MEDLINE search (1965-June 2001) and PsychINFO search (1927-June 2001) were made using the National Library of Medicine (NLM Gateway: <http://gateway.nlm.gov/gw/cmd>). Other articles were added using the bibliography of the articles obtained in this manner. The search terms « sleep » and « schizophrenia » were employed and produced 1489 reports. Two reviewers independently read each abstract from the reports generated to determine relevant studies according to a set of criteria. First, studies were selected if sleep was recorded in a sleep laboratory; 219 eligible reports were identified at this step. These selected studies then had to meet a set of criteria, including: a) use of the classical method of Rechtschaffen and Kales (1968) to score sleep records (6 studies did not record sleep with this method); b) inclusion of a control group of healthy subjects (159 studies did not have a control group); c) drug free or never treated condition at sleep recording (114 studies had medicated patients); d) presentation of statistical results or means and standard deviations for both groups (6 studies did not present sufficient data). Some studies did not meet more than one criterion. In several cases, results representing the same patients were presented in multiple articles; in such cases, only the most comprehensive article was included in the meta-analysis. The final set of references consisted of 20 studies.

Study Coding

Results were computed in an Excel spread sheet. Author's names and the date of publication were used for report identification. In each study, the number of subjects, mean and standard deviation (SD) for the following variables were computed independently for the schizophrenia and control groups : age, sleep latency (SL), total sleep time (TST), sleep efficiency index (SEI), total awake time (TAT), stage 2 percentage (S2%), stage 4 percentage (S4%), slow-wave sleep (stage 3 + 4) percentage (SWS%), REM sleep percentage (REM%) and REM latency (REML). The following

additional descriptive variables were computed: diagnosis method, diagnosis subtype, clinical scale scores (means \pm SD), severity of illness, duration of illness (mean \pm SD), naps (excluded or not), co-morbid sleep disorders (exclusion of sleep apnea and sleep-related periodic limb movements or not), imposed Vs free bedtime period, sleep latency strict definition (from lights off to 10 consecutive minutes of stage 2, 3 or 4) and lenient definition (from lights off to first S2 epoch), REM sleep latency strict definition (from sleep onset to first 3 minutes of REM sleep minus wake time between sleep onset and REM onset) and lenient definition (from sleep onset to first epoch of REM sleep including wake time between sleep onset and REM onset), and duration of neuroleptic withdrawal period.

Effect Sizes

The effect size used was « d » values (Hunter and Schmidt, 1990). This statistic represents the differences of means between the two measured groups, divided by the pooled standard deviation. Effect size was calculated on each sleep variable described in Table 1. In some studies, the F-value or T-value were not available and the effect size was then calculated based on the means and standard deviation. The mean differences were corrected for bias of sample size. A weighted mean effect size was calculated for each sleep variable by pooling all separate « d » values. A positive effect size indicates that the schizophrenia group had higher values than the control group, and a negative effect size has the reverse meaning. The variance between the studies and the specificity report (which indicated the percentage of the variance not explained by sample error) were also calculated. The confidence interval (CI) indicated whether mean effect sizes were statistically significant; this was the case when the CI did not include zero.

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

Moderator Variables

In order to explain the variability obtained in effect sizes and large CIs, we searched for the presence of moderator variables that exerted influence on the dependent variable. To perform a moderator analysis, it is necessary that each group includes at least three studies which limit the number of moderator analysis. The first moderator variable analysis verified whether the presence of previous neuroleptic treatment in itself caused variance between the studies compared to never treated studies. Thus, the studies were divided into two groups of patients: never treated (G1) and neuroleptic withdrawal (G2). The complete meta-analysis was processed on these two distinct groups. A second moderator variable, (i.e., duration of neuroleptic withdrawal), was evaluated. The studies of G2 were thus divided into two additional new groups: interruption of treatment for 2 weeks or less (G3) and interruption of treatment for more than 2 weeks (G4). Because some studies contains patients with heterogeneous neuroleptic-withdrawal durations including never treated patients, we tested the G2, G3 and G4 groups with and without those studies. The second and third moderator variables we tested are based on SL and REML definitions. SL definition studies were divided into two groups: strict and lenient definition of SL. We tested the effect this moderator variable on SL, TST, SEI, TAT and REML since SL definition may have an influence on their outcome. For REML definitions, studies were also divided into two groups: strict definition and lenient definition. We tested this moderator variable only on REML since it does not influence other sleep variables. It should be noted that moderator variables such as « age » as well as imposed bedtime (participant go to sleep and wake up at a moment determined by investigators) Vs free bedtime (participants go to sleep and wake up at their habitual time) were also evaluated. The results, however, were not conclusive as the variance was not diminished and those moderator variables were thus discarded.

Some interesting variables could not be included as moderator variables in the present meta-analysis due to lack of information. For example, duration of the illness, chronicity, diagnosis subtype, scale symptoms (positive and negative symptoms), and subtypes of neuroleptic treatment were found to be heterogeneous *within* most of the studies themselves so that they could not be used with the present meta-analytic method.

Still, these variables could serve as estimates to describe participating groups. Some of the studies did not allow naps before sleep and did not include participants with a co-morbid sleep disorders (such as sleep apnea and sleep-related periodic limb movements), but others did.

Results

General Description of Studies

A total of 20 publications on 648 participants (318 patients with schizophrenia and 330 healthy subjects) were included in the meta-analysis. One study had two sets of data as it had two groups of patients with schizophrenia (i.e., a drug-free group and a neuroleptic withdrawal group) (Tandon et al 1992). Thus, this particular publication generated two independent studies. At least one adaptation night was performed prior to data collection in each of the 21 studies. The mean age of both groups including 20 studies was 31, and Gaillard et al (1984) did not present the mean age of the participants. They indicated only the interval age of each group; 19-36 for the schizophrenia group and 16-43 for the control group. The average percentage of males including 20 of the studies was 76 % for the schizophrenia group and 72% for the control group. One study did not present the gender of the participants (Hoffmann et al 2000). The mean duration of the illness was 6,74 years, which was calculated using 8 studies which gave this information. The group of all patient included in the present meta-analysis was made of 65% chronic, 22% subchronic, 9% subacute and 4% acute patients and diagnosis subtypes were divided in 51% paranoid, 25% residual, 16% undifferentiated, 5% catatonic and 3% disorganized; only 4 studies did not present this information (Jus et al 1973, Nishino et al 1998, Tandon et al 1992, Poulin et al 2003). BPRS mean total score was 47.7 (14 studies provided this information), positive symptoms score was 12.6 and negative symptoms score was 7.6 (6 studies provided positive and negative symptoms scores). Results of each study included in the meta-analysis are presented in Table 2. The number of subjects in both groups and the significance of the results are indicated for each study.

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

Composite Effect Size (Initial Meta-Analysis)

The significant effect sizes revealed differences between the patients with schizophrenia and healthy subjects on the following variables: SL, TST and SEI. The results revealed a high magnitude of the effect size on these sleep variables. However, the results did not show any significant effect size between the two groups on the other sleep variables: TAT, S2%, S4%, SWS%, REM% and REML (Table 3). All sleep variables showed high variability between studies. The high specificity report on every sleep variable indicated that the variance was not explained by sample error. The high variances and the large CI on every sleep variable suggests an influence of moderator variables.

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

Moderator Analysis

Presence of previous neuroleptic treatment. The studies were grouped according to the presence of previous neuroleptic treatment: never treated (G1) and neuroleptic withdrawal (G2). The effect sizes for G1 revealed that never treated patients with schizophrenia were significantly different from healthy participants on SL, TST, SEI, TAT and S2% (Table 4). Effect sizes were not significant for G1 on: S4%, SWS%, REM% and REML. The variance between the studies decreased on each sleep variable for G1 (Table 4) in comparison to initial meta-analysis (Table 3) and variance did not further decrease when we tested G2 without studies including never treated patients.

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

In contrast, the effect sizes for G2 revealed that neuroleptic withdrawn patients with schizophrenia were significantly different from healthy participants only on the same sleep variables already identified in the initial meta-analysis (i.e., SL, TST, and SEI: see Table 3). Effect sizes were not significant for the other sleep variables: TAT, S2%, S4%, SWS%, REM% and REML (Table 4). In G2, the variances decreased (Table 4) in comparison to the initial meta-analysis (Table 3) on TST, S2% and S4%, they remained constant on SEI and TAT, and they increased on SL, S4%, REM% and REML. This

increase suggests the influence of other moderator variables within the group of neuroleptic withdrawn patients. The specificity reports were high on every sleep variable in both group. Mean effect sizes were greater in G2 as compared to G1 on SL, TST, SEI, S4% and REM% (Figure 1). In contrast, the mean effect size was greater in never treated patients than neuroleptic withdrawal patients for TAT.

----- Insert Figure 1 about here -----

Duration of neuroleptic withdrawal. In the second moderator analysis, G2 was divided into two groups according to the duration of neuroleptic withdrawal: two weeks or less (G3), or more than two weeks (G4). S4% was not analyzed in G3 and G4 due to a lack of studies on this variable. The effect sizes for G3 revealed that patients with schizophrenia were significantly different from healthy participants on SL, TST and SEI. However, G3 did not reveal significant effect sizes for other sleep variables: TAT, S2%, SWS%, REM% and REML (Table 5). The variance between studies for G3 (Table 5) decreased in comparison to G2 (Table 4) on all sleep variables, except for TAT, which increased. In G3, the specificity reports were high on almost all sleep variable, except for SEI which was very low. G4 indicated significant effect sizes on the following sleep variables: SL and SEI. The effect sizes were not significant on the other sleep variables analyzed: TAT, S2%, SWS%, REM% and REML (Table 5). For G4 in comparison to G2, the variances between studies decreased for SEI and TAT, they increased for SL, TST, SWS% and REM%, and they remained stable for REML. The specificity reports were high on each sleep variable for this group. Variance did not further decrease when we tested groups G3 and G4 without studies including never treated patients or patients who were withdrawn from neuroleptics for a longer period of time specified by our criteria

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

Effect of SL definition. From all studies, two groups were formed according to the definition of SL used: strict (S-SL) or lenient (L-SL). Compared to the initial meta-analysis (Table 3), the variance for S-SL slightly decreased on SL, TST, SEI, TAT and

REML variable (Table 6). The effect sizes for S-SL revealed that patients with schizophrenia were significantly different from healthy participants on SL, TST, SEI, TAT and not different on REML. The specificity reports for S-SL were high, except for TST. Compared to the initial meta-analysis, the variance for L-SL increased for SL and decreased for TST and REML. TAT could not be analyzed because it includes less than 3 studies. The effect sizes revealed the same significant differences as for the initial meta-analysis (Table 6). The specificity reports for L-SL were low for TST and REML.

----- Insert Table 6 about here -----

Effect of REML definition. From all studies again, two groups were formed according to the definition of REML used: strict (S-REML) or lenient (L-REML). Both groups revealed a slightly decreased variance on REML variable compared to the initial meta-analysis (Table 3). As shown in the initial Meta-Analysis, the effect sizes revealed that patients with schizophrenia were not significantly different on REML. The specificity reports for S-SL were high for both groups (Table 7).

----- Insert Table 7 about here -----

Discussion

We found that sleep disorders were consistently present in untreated patients with schizophrenia as compared to healthy participants, including increased SL, decreased TST and diminished SEI. This is consistent with several studies that demonstrated this phenomenon (see Introduction). To some extent, the initial analysis (Table 3) revealed no difference on other sleep variables such as TAT, S2%, S4%, SWS%, REM% and REML. A high specificity report showed that the variance between studies was not explained by sampling error. This supports Tandon et al. (1992), who suggested that variance can be caused by interruption of neuroleptic treatment. We found that patients who stopped taking neuroleptics prior to recordings had more severe sleep disorders than never treated patients on sleep variables such as SL, TST and SEI. The never treated patients were more disturbed on different sleep variables, as they showed more TAT and less S2% than the healthy subjects.

Most drug-free studies demonstrated augmentation of TAT in schizophrenia (Benson and Zarcone 1993; Gaillard et al 1984; Keshavan et al 1998), however, some did not (Ganguli et al 1985; Nishino et al 1998) and some studies reported diminution in S2% in patients with schizophrenia (Lauer et al 1997; Tandon et al 1992), while others did not (Ganguli et al 1985; Poulin et al 2001). Tandon et al (1992) found a decrease in S2% in patients treated previously as compared to healthy subjects and never treated patients. Our initial meta-analysis including all patients did not find a difference in TAT and S2% compared to healthy participants (Table 3). However, a moderator analysis revealed that never treated patients have more TAT and less S2% than healthy participants. These results suggest that augmentation of TAT and diminution of S2% are a basic sleep disorder in schizophrenia. These findings suggest that neuroleptic treatments alter sleep architecture, particularly TAT and S2%, as the neuroleptic withdrawal group did not show differences on these variables compared to the control group. This finding may indicate that previous neuroleptic treatments could induce a long-term normalization of awakenings and stage 2 in patients with schizophrenia.

Some studies also showed a diminution in S4% in patients with schizophrenia compared to healthy individuals (Benson et al 1991; Röschke et al 1998), whereas others did not (Kempnaers et al 1988; Tandon et al 1992). Curiously, most studies of sleep in schizophrenia did not reveal a diminution in SWS% (stage 3 + stage 4). The present meta-analysis did not reveal any difference in S4%, nor in SWS%, independently of previous neuroleptic treatments (Table 3 and 4). It is possible that another moderator variable not identified in the present study (i.e., chronicity, symptomatology, etc) has an influence on SWS in schizophrenia (Keshavan et al 1995, 1996).

REML also showed a different sensitivity to group effect across studies. Some studies revealed a shortened REML (Hudson et al 1993; Jus et al 1973; Zarcone et al 1987), although others did not (Ganguli et al 1987; Kempnaers et al 1998). The results of the present meta-analysis did not reveal any significant mean effect size between patients with schizophrenia and healthy participants on REML. The definition of REML cannot be considered responsible for the divergence between studies as shown by the analysis. In almost all studies, REML is defined by minutes from sleep onset to the first appearance of REM sleep minus wake time (Benson et al 1991, 1993, 1996; Ganguli et al 1987; Keshavan et al 1998; Lauer et al 1997; Tandon et al 1992). However, some authors did include wake time (Kempnaers et al 1988; Poulin et al 2003, Van Cauter et al 1991; Zarcone et al 1987). Tandon et al (1992) showed that the duration of the neuroleptic-free period has an impact on REM sleep in schizophrenia. They found that previously treated patients withdrawn for 2 to 4 weeks had a shorter REML and greater REM% in comparison to patients withdrawn for more than 4 weeks. Such a comparison was not possible with our data set. Another explanation concerning the discrepancies between studies on REM sleep may concern the small number of females included in almost every study in the present meta-analysis, with more than 76 % of the subjects being males. It has been suggested that male and female patients with schizophrenia have different pathophysiological mechanisms underlying REML (Goldman et al 1996). These authors found a significant relation between reduced REML and poor outcome in females, but not

in males. Gender differences could thus explain why the present meta-analysis did not reveal any significant results for REML (and possibly in other sleep variables).

It is hypothesized that the main contributing factors to variability between studies of sleep in patients with schizophrenia are methodological differences (Tandon et al 1992). One such difference consists of the fact that almost all studies have focused on patients treated previously and withdrawn from neuroleptics before sleep recording, omitting never treated patients with schizophrenia. The sleep of never treated patients is more likely to reflect the fundamental sleep pattern in schizophrenia and we have shown here that neuroleptic treatment and its withdrawal affects sleep parameters. Indeed, it is known that neuroleptics have a residual effect on sleep, even after a washout period of six weeks (Neylan et al 1992). When studies were subdivided into two groups according to treatment status (i.e., never treated and neuroleptic withdrawn), variance decreased for each sleep variable in the never treated group and for only certain sleep variables in the neuroleptic withdrawn group (Table 4). This shows that never treated patients have more homogeneous sleep architecture than neuroleptic withdrawal patients. Treatment subtypes and duration of previous neuroleptic treatment may explain in part the variance in the neuroleptic withdrawal patients. Some studies showed that different neuroleptics have different effects on sleep pattern in patients with schizophrenia (Dursun et al 1999; Wetter et al 1996). Another meta-analysis is needed to characterize sleep in patients with schizophrenia treated with different antipsychotic drugs.

SWS% and REML are often used to propose hypotheses about the pathophysiology of schizophrenia. The evidence as to whether reduced SWS% and shortened REML exist in never treated patients is still inconsistent. There are actually five studies evaluating sleep of never treated patients with schizophrenia, and there are discrepancies among those studies (Table 2) (Lauer et al 1997). The present meta-analysis did not reveal significant results on SWS% and REML. It is possible that other variables such as chronicity, severity or diagnosis subtype play a role in the discrepancies between studies, however, a lack of available information did not permit us to examine this issue. It

is recognized that sleep parameters differ among different subtype diagnoses (Van Kammen et al 1988), but almost all studies included patients with mixed subtypes. In future publications on sleep in schizophrenia, it is recommended that authors should describe or control for the following components : duration of the illness, severity of symptoms rating (e.g. BPRS or PANSS) and subtype of diagnosis.

In sum, our meta-analysis confirms that patients with schizophrenia have sleep disorders, whether they are never treated or withdrawn from neuroleptic treatment. Moderator analyses further indicated that neuroleptic withdrawal has residual effects that amplify some sleep disorders and normalize others. Many hypotheses about the pathophysiology of schizophrenia were prompted by sleep abnormalities observed in this disease. If these hypotheses are based on results contaminated by previous neuroleptic treatment, then they do not explain the disease itself but the state related to the treated or untreated conditions. The issue as to whether sleep disorders in persons with schizophrenia reflect an intrinsic feature or a reaction to the illness is still debatable and each publication has its own merit given that methodological issues are discussed accordingly. Furthermore, beyond physiopathological concerns, such studies are bound to have a considerable impact as they could be used as an additional tool to track treatment response.

References

Benca, R.M.; Obermeyer, W.H.; Thisted, R.A.; and Gillin, J. Sleep and psychiatric disorders : A meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 49:651-668, 1992.

Benson, K.L.; Faull, K.L.; and Zarcone, V.P., Jr. Evidence for the role of serotonin in the regulation of slow wave sleep in schizophrenia. *Sleep*, 14:133-139, 1991.

Benson, K.L.; Sullivan, E.V.; Lim, K.O.; Lauriello, V.P., Jr.; and Pfefferbaum, A. Slow wave sleep and computed tomographic measures of brain morphology in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 60:25-134, 1996.

Benson, K.L., and Zarcone, V.P. Rapid eye movement sleep eye movements in schizophrenia and depression. *Archives of General Psychiatry*, 50:474-483, 1993.

Dursun, S.M.; Patel, J.K.; Burke, J.G.; and Reveley, M.A. Effects of typical antipsychotic drugs and risperidone on the quality sleep of patients with schizophrenia : A pilot study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 24:333-337, 1999.

Feinberg, I., and Hiatt, J.F. Sleep patterns in schizophrenia : A selective review. In : Williams RL, Karacan I, ed. *Sleep Disorders : Diagnosis and Treatment*. New York : Wiley, 1978. pp. 205-231.

Gaillard, J.M.; Iorio, G.; Campajola, P.; and Kemali, D. Temporal organisation of sleep in schizophrenics and patients with obsessive-compulsive disorder. *Advances in Biological Psychiatry*, 15:76-83, 1984.

Ganguli, R.; Reynolds, F.; and Kupfer, D.J. Electroencephalographic sleep in young never-medicated schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 44:36-44, 1987.

Goldman, M.; Tandon, R.; DeQuardo, J.R.; Taylor, S.F.; Goodson, J.; and McGrath, M. Biological predictors of 1-year outcome in schizophrenia in males and females. *Schizophrenia Research*, 21:65-73, 1996.

Hoffmann, R.; Hendricke, W.; Rush, A.J.; and Armitage, R. Slow-wave activity during non-REM sleep in men with schizophrenia and major depressive disorders. *Psychiatry Research*, 95:215-225, 2000.

Hudson, J.I.; Lipinski, J.F.; Keck, P.E., Jr.; Aizley, H.G.; Vuckovic, A.; Zierk, K.C.; and Pope, H.G., Jr. Polysomnographic characteristics of schizophrenia in comparison with mania and depression. *Biological Psychiatry*, 34:191-193, 1993.

Hunter, J.E., and Schmidt, F.L. *Methods of meta-analysis*. California : Sage Publications 1990.

Jus, K.; Bouchard, M.; Jus, A.K.; Villeneuve, A.; and Lachance, R. Sleep EEG studies in untreated, long-term schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 29:386-390, 1973.

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

Keshavan, M.S.; Miewald, J.; Haas, G.; Sweeney, J.; Ganguli, R.; and Reynolds, C.F. Slow-wave sleep and symptomatology in schizophrenia and related disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 57:303-314, 1995.

Keshavan, M.S.; Reynolds, C.F., 3rd; Miewald, J.M.; and Montrose, D.M. A longitudinal study of EEG sleep in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 59:203-211, 1996.

Keshavan, M.S.; Reynolds, C.F., 3rd; Miewald, J.M.; Montrose, D.M.; Sweeney, J.A.; Vasko, R.C., Jr.; and Kupfer, D.J. Delta sleep deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 55:443-448, 1998.

Kupfer, D.J.; Wyatt, R.J.; Scott, J.; and Snyder, F. Sleep disturbance in acute schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 126:1213-1223, 1970.

Lauer, C.J.; Schreiber, W.; Pollmächer, T.; Holsboer, F.; and Krieg, J.C. Sleep in schizophrenia: A polysomnographic study on drug-naive patients. *Neuropsychopharmacology*, 16:51-60, 1997.

Neylan, T.C.; Van Kammen, D.P.; Kelley, M.E.; and Peters, J.L. Sleep in schizophrenic patients on and off haloperidol therapy: Clinically stable vs relapsed patients. *Archives of General Psychiatry*, 49:643-649, 1992.

Nishino, S.; Mignot, E.; Benson, K.L.; and Zarcone, V.P., Jr. Cerebrospinal fluid prostaglandins and corticotropin releasing factor in schizophrenics and controls: Relationship to sleep architecture. *Psychiatric Research*, 78:141-150, 1998.

Poulin, J.; Daoust, A.M.; Forest, G.; Stip, E.; and Godbout, G. Sleep architecture, phasic activities and their clinical correlates in drug-naive schizophrenic patients. *Manuscript in preparation 2002*.

Rechtschaffen, A., and Kales, A. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. NIH Publication No. 204. Washington, DC: Public Health Service, U.S. Government Printing Office 1968.

Riemann, D.; Gann, H.; Fleckenstein, P.; Hohagen, F.; Olbrich, R.; and Berger, M. Effect of RS 86 on REM latency in schizophrenia. *Psychiatric Research*, 38:89-92, 1991.

Riemann, D.; Hohagen, F.; Krieger, S.; Gann, H.; Müller, W.E.; Olbrich, R.; Wark, H.J.; Bohus, M.; Low, H.; and Berger, M. Cholinergic REM induction test: Muscarinic supersensitivity underlies polysomnographic findings in both depression and schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 28:195-210, 1994.

Riemann, D.; Kammerer, J.; Löw, H.; and Schmidt, M.H. Sleep in adolescents with primary major depression and schizophrenia: A pilot study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 36:313-326, 1995.

Röschke, J.; Wagner, P.; Mann, K.; Prentice-Cuntz, T.; and Frank, C. An analysis of the brain's transfer properties in schizophrenia: amplitude frequency characteristics and evoked potentials during sleep. *Biological Psychiatry*, 43:503-510, 1998.

Tandon, R.; Shipley, J.E.; Taylor, S.; Greden, J.F.; Eiser, A.; DeQuardo, J.; and Goodson, J. Electro-encephalographic sleep abnormalities in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 49:185-194, 1992.

Van Cauter, E.V.; Linkowski, P.; Kerkhofs, M.; Hubain, P.; L'hermite-Balériaux, M.; Leclercq, R.; Brasseur, M.; Copinschi, G.; and Mendlewick, J. Circadian and sleep-related endocrine rhythms in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 48:348-356, 1991.

Van Kammen, D.P.; Van Kammen, W.B.; Peters, J.; Goetz, K.; and Neylan, T. Decreased slow-wave sleep and enlarged lateral ventricles in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 1:265-271, 1988.

Wetter, T.C.; Lauer, C.J.; Gillich, G.; and Pollmacher, T. The electroencephalographic sleep pattern in schizophrenic patients treated with clozapine or classical antipsychotic drugs. *Journal of Psychiatric Research*, 30:411-419, 1996.

Zarcone, V.P., Jr.; Benson, K.; and Berger, P.A. Abnormal rapid eye movement latencies in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44:45-49, 1987.

Table 1. Definition of Sleep Variables

Sleep variable	Acronym	Definition
Sleep latency	SL	
Strict definition	S-SL	From lights off to 10 minutes of stage 2,3,4 (min)
Lenient definition	L-SL	From lights off to first S2 epoch (min)
Total sleep time	TST	Minutes of sleep during recording sleep
Sleep efficiency index	SEI	Percentage of total recording period spend asleep
Total awake time	TAT	Minutes awake during sleep recording
Stage 2 percentage	S2%	Ratio of stage 2 time to total sleep time
Stage 4 percentage	S4%	Ratio of stage 4 time to total sleep time
Slow-wave sleep percentage	SWS%	Ratio of stage SWS time to total sleep time
Rapid-eye-movement percentage	REM%	Ratio of REM time to total sleep time
Rapid eye movement latency	(REML)	
Strict definition	S-REML	(from sleep onset to first 3 minutes of REM sleep minus wake time between sleep onset and REM onset)
Lenient definition	L-REML	(from sleep onset to first epoch of REM sleep including wake time between sleep onset and REM onset)

Table 2. Description of the 20 Studies Included in the Meta-analysis

Study	n Schiz	n Ctl	SL	TST	TAT	SEI	S2%	S4%	SWS%	REM%	REML
Benson et al 1991 ^b	20	15	(+)	(-)	NA	NA	NS	(-)	NA	NS	(-)
Benson et al 1993 ^b	18	13	(+)	(-)	(+)	(-)	NS	(-)	NA	NS	(-)
Benson et al 1996 ^c	14	14	(+)	(-)	(+)	NA	NS	(-)	NA	NS	NA
Gaillard et al 1984 ^b	8	16	NS	(-)	(+)	NA	NA	NA	NA	NA	NS
Ganguli et al 1985 ^a	8	16	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Hoffmann et al 2000 ^c	13	13	(+)	NS	NA	(-)	NS	NS	NS	(-)	NS
Hudson et al 1993 ^b	8	19	NS	(-)	NA	(-)	NS	NA	NS	NS	(-)
Jus et al 1973 ^a	11	10	(+)	NS	NS	NA	NS	NS	NA	NS	(-)
Kempenaers et al 1988 ^c	9	9	(+)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Keshavan et al 1998 ^b	30	30	(+)	(-)	(+)	(-)	NA	NA	NS	NS	NS
Lauer et al 1997 ^a	22	20	(+)	(-)	NA	(-)	(-)	NS	NS	NA	NS
Nishino et al 1998 ^c	14	14	(+)	(-)	NS	(-)	NS	NA	(+)	NS	NS

Poulin et al 2000 ^a	7	10	(+)	(-)	NA	NS	NS	(-)	NS	NS	(-)
Riemann et al 1991 ^b	11	11	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NS
Riemann et al 1994 ^b	36	43	(+)	NA	NA	(-)	(-)	NA	(+)	(+)	(-)
Riemann et al 1995 ^b	20	10	NS	NA	NA	(-)	NS	NS	NS	NS	NS
Röeschke et al 1998 ^c	11	11	NS	NS	NA	NA	NS	NA	NS	NA	(-)
Tandon et al 1992 (a) ^a	20	15	(+)	(-)	(+)	(-)	NS	NS	NS	NS	(-)
Tandon et al 1992 (b) ^b	20	15	(+)	(-)	NS	(-)	(-)	NS	NS	NS	(-)
Van Cauter et al 1991 ^c	9	9	(+)	NS	NS	(-)	NA	NA	NA	NA	NS
Zarcone et al 1987 ^b	12	18	(+)	(-)	NA	NA	NA	NA	NA	NS	(-)

Note. (+) = Significantly more in schizophrenia than controls; (-) = Significantly less in schizophrenia than controls. NA = Not available; NS = Not significant. a = never treated patients; b = neuroleptic withdrawal patients since less than two weeks; c = neuroleptic withdrawal patients since more than two weeks.

Table 3. Initial Meta-analysis on Sleep Variables

	SL*	TST*	SEJ*	TAT	S2%	S4%	SWS%	REM%	REML
Effect size d	1.34	-1.50	-1.58	0.77	-0.47	-0.34	0.01	0.11	-0.58
<u>N</u> study	19	17	14	11	16	10	13	17	21
<u>N</u> subject	542	496	410	350	489	278	433	537	643
Variance	0.21	0.26	0.18	0.18	0.12	0.32	0.10	0.39	0.22
SR	0.90	0.84	0.70	0.97	0.86	0.92	0.77	0.93	0.94
95% CI (-)	0.44	-2.47	-2.41	-0.07	-1.14	-1.45	-0.63	-1.11	-1.50
95% CI (+)	2.24	-0.49	-0.74	1.60	0.20	0.77	0.60	1.33	0.35

Note. SR= specificity report; CI= confidence interval. * = significantly different.

Table 4. Moderator Analysis of Neuroleptic Withdrawal on the Sleep Variables

	SL*	TST*	SEI*	TAT*	S2%*	S4%	SWS%	REM%	REML	
G1	Effect size d	1.17	-1.17	-1.51	0.78	-0.46	-0.05	-0.09	0.09	-0.55
	<u>N</u> study	5	5	4	3	5	5	4	4	5
	<u>N</u> subject	139	139	118	80	139	139	118	97	139
	Variance	0.07	0.17	0.12	0.09	0.02	0.14	0.04	0.13	0.14
	SR	0.94	0.97	0.68	0.94	0.52	0.79	0.55	0.76	0.89
	95% CI (-)	0.64	-1.96	-2.17	0.20	-0.77	-0.78	-0.49	-0.61	-1.28
	95% CI (+)	1.70	-0.37	-0.84	1.36	-0.15	0.67	0.30	0.79	0.19
	SL*	TST*	SEI*	TAT	S2%	S4%	SWS%	REM%	REML	
G2	Effect size d	1.39	-1.63	-1.60	0.58	-0.48	-0.62	0.02	0.11	-0.60
	<u>N</u> study	14	12	10	8	11	5	9	13	16
	<u>N</u> subject	403	357	292	350	350	139	315	440	504

Variance	0.25	0.20	0.21	0.19	0.15	0.35	0.12	0.44	0.25
SR	0.89	0.68	0.72	0.93	0.89	0.96	0.81	0.94	0.95
95% CI (-)	0.42	-2.50	-2.49	-0.28	-1.24	-1.78	-0.66	-1.19	-1.59
95% CI (+)	2.37	-0.76	-0.70	1.44	0.29	0.55	0.69	1.42	0.39

Note. G1= Never treated patients; G2= Neuroleptic withdrawal patients. SR = specificity report; CI = confidence interval. * = significantly different.

Table 5. Moderator Analysis of Duration of Neuroleptic Withdrawal on Sleep Variables

	SL*	TST*	SEI*	TAT	S2%	SWS%	REM%	REML
G3 Effect size d	1.45	-1.72	-1.57	0.95	-.50	0.04	0.37	-0.64
<u>N</u> study	8	7	5	4	6	5	8	10
<u>N</u> subject	262	242	173	149	257	251	317	363
Variance	0.19	0	0.003	0.27	0.14	0.04	0.21	0.23
SR	0.84	-	0.04	0.99	0.91	0.67	0.92	0.96
95% CI (-)	0.60	-1.72	-1.67	-0.06	-1.22	-0.35	-0.53	-1.58
95% CI (+)	2.30	-1.72	-1.46	1.97	0.22	0.44	1.28	0.30
	SL*	TST	SEI*	TAT	S2%	SWS%	REM%	REML
G4 Effect size d	1.29	-1.45	-1.66	0.64	-0.31	-0.06	-0.56	-0.43
<u>N</u> study	6	5	5	4	5	4	5	6
<u>N</u> subject	141	115	119	93	123	94	123	141
Variance	0.34	0.66	0.49	0.11	0.11	0.28	0.44	0.23
SR	0.95	0.93	0.79	0.89	0.77	0.87	0.96	0.89
95% CI (-)	0.15	-3.05	-3.03	-0.01	-0.96	-1.09	-1.86	-1.38
95% CI (+)	2.43	0.14	-0.28	1.29	0.33	0.98	0.73	0.51

Note. Gr 3= Without neuroleptic treatment for two weeks or less; Gr 4= Without neuroleptic treatment for more than two weeks. SR= specificity report; CI= confidence interval. * = significantly different.

Table 6. Moderator Analysis of SL definition on Sleep Variables

		SL*	TST*	SEI*	TAT*	REML	
.	S-SL	Effect size d	1.40	-1.58	-1.63	0.78	-0.76
		<u>N</u> study	10	10	7	7	10
		<u>N</u> subject	334	334			334
		Variance	0.18	0.17	0.12	0.11	0.16
		SR	0.77	0.59	3.78	0.94	0.93
		95% CI (-)	2.23	-0.78	-0.94	0.14	0.03
		95% CI (+)	0.57	-2.38	-2.32	1.43	-1.54
			SL*	TST*	SEI*	TAT	REML
.	L-SL	Effect size d	1.28	-1.30	-1.58	-	-0.17
		<u>N</u> study	5	4	5	2	7
		<u>N</u> subject				-	216
		Variance	0.26	0.01	0.42	-	0.05
		SR	0.79	0.20	0.60	-	0.36
		95% CI (-)	2.27	-1.06	-0.32	-	0.27
		95% CI (+)	0.29	-1.53	-2.85	-	-0.62

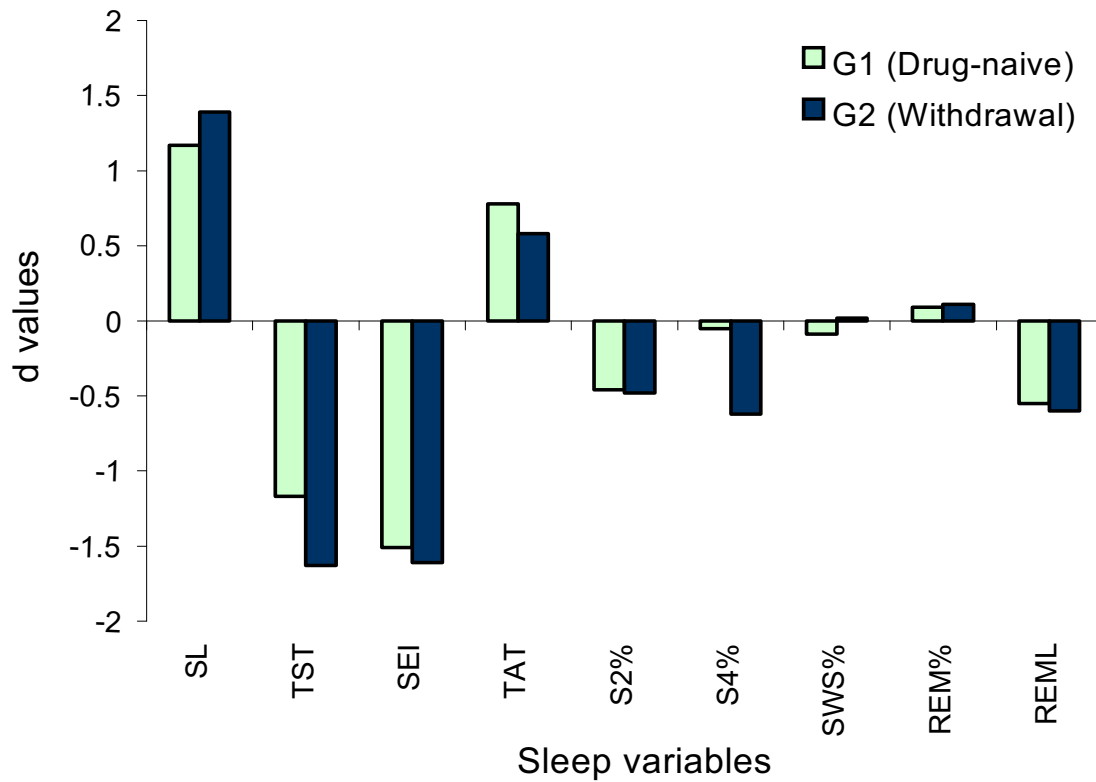
Note. SR= specificity report; CI= confidence interval. * = significantly different.

Table 7. Moderator Analysis of REML definition on Sleep Variables

		REML
S-REML	Effect size d	-0.69
	<u>N</u> study	10
	<u>N</u> subject	354
	Variance	0.16
	SR	0.91
	95% CI (-)	0.09
	95% CI (+)	-1.48
		REML
L-REML	Effect size d	-0.13
	<u>N</u> study	6
	<u>N</u> subject	174
	Variance	0.14
	SR	0.80
	95% CI (-)	0.59
	95% CI (+)	-0.86

Note. SR= specificity report; CI= confidence interval. * = significantly different.

Figure 1. Moderator variable analysis of presence of previous exposure to neuroleptic treatment in schizophrenia. Mean effect sizes « d » are greater in neuroleptic withdrawal patients than in never treated patients for SL, TST, SEI, S4% and REM%, but smaller for TAT.



Authors Identification

Sylvie Chouinard, M.Sc., and Ph.D. candidate
Université du Québec à Montréal,
and Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-H. Lafontaine

Julie Poulin, M.Sc., and M.D.-Ph.D. candidate
Université de Montréal,
and Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-H. Lafontaine

Emmanuel Stip, M.D., M.Sc., CSPQ
Dept. Psychiatry, Université de Montréal,
and Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-H. Lafontaine

Roger Godbout, Ph.D.,
Dept. Psychiatry, Université de Montréal,
and Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-H. Lafontaine

Please address correspondence to:

Roger Godbout, Ph.D.

Centre de recherche Fernand-Seguin

Hôpital Louis-H. Lafontaine

7331 Hochelaga

Montréal (Québec) H1N 3V2

Tel.: (514) 251-4015, ext. 3541

Fax: (514) 251-2617

Acknowledgments

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

3. Troisième article: Poulin J., Stip E., Godbout R. (2008). *REM sleep EEG spectral analysis in patients with first-episode schizophrenia. Journal of Psychiatric research, 42(13):1086-1093.*

REM sleep EEG spectral analysis in patients with first-episode schizophrenia

Julie Poulin, Emmanuel Stip, Roger Godbout

Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-H.-Lafontaine
&

Department of Psychiatry, Université de Montréal, Québec, Canada

Running head: REM sleep EEG in first-episode schizophrenia

Corresponding author's address:

Roger Godbout, Ph.D.

Centre de Recherche Fernand-Seguin

Hôpital Louis-H. Lafontaine

7331, Hochelaga, Montréal (Québec) Canada H1N 3V2

Tel : 514-323-7260, ext: 2657

Fax number: 514-328-3533

Abstract

The pathophysiology of schizophrenia includes abnormalities in subcortical-cortical transfer of information that can be studied using REM sleep EEG spectral analysis, a measure that reflects spontaneous and endogenous thalamocortical activity. We recorded 10 patients with first-episode schizophrenia and 30 healthy controls for two consecutive nights in a sleep laboratory, using a 10-electrode EEG montage. Sixty seconds of REM sleep EEG without artifact were analyzed using FFT spectral analysis. Absolute and relative spectral amplitudes of five frequency bands (delta, theta, alpha, beta1 and beta2) were extracted and compared between the two groups. Frequency bands with significant differences were correlated with BPRS positive and negative symptoms scores. Patients with schizophrenia showed lower relative alpha and higher relative beta2 spectral amplitudes compared to healthy controls over the averaged total scalp. Analysis using cortical regions showed lower relative alpha over frontal, central and temporal regions and higher relative beta2 over the occipital region. Absolute spectral amplitude was not different between groups for any given EEG band. However, absolute alpha activity correlated negatively with BPRS positive symptoms scores and correlated positively with negative symptoms scores. Since similar results have been reported following EEG spectral analysis during the waking state, we conclude that abnormalities of subcortical-cortical transfer of information in schizophrenia could be generated by mechanisms common to REM sleep and waking.

Keywords: First-episode psychosis; Cortex; Thalamus; Clinical correlates; qEEG.

1. Introduction

The pathophysiology of schizophrenia has been investigated in many studies of chronic patients with or without medication, but only recently have drug-naïve first-episode patients been included. Indeed, antipsychotics have persistent effects on the central nervous system (Korpi et al., 1984; Rupniak et al., 1983). Separate polysomnographic studies as well as meta-analyses of sleep in patients with schizophrenia have shown that some sleep disorders are amplified while others are improved by the residual effects of antipsychotic treatment (Chouinard et al., 2004; Neylan et al., 1992; Nofzinger et al., 1993). Antipsychotic treatment may also have effects on EEG activity during sleep.

Sleep studies have been used to make hypotheses about the pathophysiology of schizophrenia (Feinberg, 1983; Keshavan et al., 1994; Keshavan & Tandon, 1993; Tandon et al., 1992; 1999). However, few studies have compared never-medicated young patients with schizophrenia to healthy controls on the organization of sleep stages (Chouinard et al., 2004; Poulin et al., 2003a). With respect to rapid-eye-movement (REM) sleep, results inconsistently indicate a reduced REM sleep latency, but consistently show that REM sleep duration (time and percentage) and organization (fragmentation and number of REM sleep periods) do not differ between patients with schizophrenia and healthy controls.

A possible explanation for the apparently normal REM sleep duration and organization in the presence of a reduced REM sleep latency in schizophrenia is that the visual scoring of sleep stages may not be sensitive enough to detect REM sleep anomalies. Quantified analysis of the EEG provides a detailed and sensitive description of brain electrical activity during sleep (Armitage, 1995). One type of quantified EEG analysis uses Fast Fourier Transform (FFT), which operates in the frequency domain and requires the signal to be stationary across the EEG sample. This type of analysis is best suitable for waking and tonic (ocular quiescent) REM sleep where the signal is most stationary

compared to non-REM sleep in which many phasic events occur (e.g.: sleep spindles, K-complexes, bursts of delta and alpha waves, etc.).

Spectral analysis of the EEG using FFT-based technique can give a representation of brain electrical activity using the spectral power (or amplitude) of frequency bands, e.g.: delta (0.5-4.0 Hz), theta (4.0-8.0 Hz), alpha (8.0-13.0 Hz), beta1 (13.0-20.0) and beta2 (20.0-31.0 Hz). There is a significant body of literature providing neurophysiologic correlates of these frequency bands. Delta is a slow rhythm coordinated by a hyperpolarisation of thalamocortical neurons (Steriade, 1990; Steriade et al., 1991) and it relates to frontal region metabolism (Alpert et al., 1998). Theta is related to glucose metabolism in anterior cingulate and fronto-temporal regions in humans, and dominates in the hippocampus of most mammals (Cantero et al., 2000; Pizzagalli et al., 2003; Steriade, 1990). Alpha activity has been shown to be inversely correlated with glucose metabolism in the thalamus and is inhibited by cholinergic activation of thalamocortical cells (Danos et al., 2001; Steriade & Deschênes, 1984). A relationship between beta, mostly beta2, and cholinergic REM-on neurons activation (pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei: PPT and LDT) has been suggested (Merica & Blois, 1997; Merica & Fortune, 2005). These neurophysiologic correlates of EEG constitute a window through which one can better understand pathological states and allow to describe abnormal cortical (EEG) activity in terms of frequency bands in psychiatric disorders like schizophrenia.

There are numerous published reports comparing waking quantified EEG of patients with schizophrenia to healthy controls. Many of these studies have shown increased delta spectral power in schizophrenia, most often over frontal regions thus relating it to hypofrontality (Fenton et al., 1980; Gattaz et al., 1992; Karson et al., 1988a; Kemali et al., 1992; Miyauchi et al., 1996; Morihisa et al., 1983; Morstyn et al., 1983; Pascual-Marqui et al., 1999; Saletu et al., 1990). While some studies have shown less theta spectral power in never-medicated patients (Pascual-Marqui et al., 1999), others have shown more theta in drug-withdrawn patients (Miyauchi et al., 1996). Decreased alpha spectral power has been observed in many studies assessing waking EEG in never-

medicated (Pascual-Marqui et al., 1999; Nagase et al., 1996), drug-withdrawn (Karson et al., 1988b; Kessler and Kling, 1991) and medicated patients with schizophrenia (Giannitrapani & Kayton, 1974; Ramos et al., 2001; Sponheim et al., 1994). On one hand, these results suggest that low alpha spectral power in schizophrenia could be independent from the presence or absence of antipsychotic treatment. On the other hand, low alpha spectral power seems to be dependent of the clinical state of the patients (Harris et al., 2001; Miyauchi et al., 1996). With respect to the beta band, many spectral analysis studies of waking EEG have reported high spectral power in patients with schizophrenia independently of their medication status (Gattaz et al., 1992; Gruzelier et al., 1993; Karson et al., 1988a; Miyauchi et al., 1990; Morihisa et al., 1983; Ramos et al., 2001). This high spectral power relates to hyperarousal (Gattaz et al., 1992).

Thus, most results on waking EEG spectral analysis show that patients with schizophrenia have more delta, less alpha and more beta spectral power compared to healthy comparison groups (Fenton et al., 1980; Gruzelier et al., 1993; Karson et al., 1988a; Kemali et al., 1992; Kessler & Kling, 1991; Miyauchi et al., 1996; Saletu et al., 1990; Sponheim et al., 1994; Ramos et al., 2001). Few studies have investigated quantified EEG during waking of patients with a first-episode of schizophrenia prior to antipsychotic treatment (Merlo et al., 1998; Pascual-Marqui et al., 1999). Such studies support the results observed in drug-withdrawn and treated patients with schizophrenia, thus suggesting that these replicated findings are relatively independent of medication status. However, waking EEG records may be subject to several sources of variability such as the presence of exogenous or endogenous stimuli, muscular tension, vigilance status and time of day (Cacot et al., 1995), making the interpretation of results inconclusive.

One way to rule out most of these confounding variables is to record EEG during REM sleep, a state of spontaneous and endogenous activation of the central nervous system. REM sleep is characterized by rapid and desynchronized activity on the EEG, motor atonia and bursts of rapid-eye-movements (REMs) on the electro-oculogram

(EOG). Tonic REM sleep is defined as those intervals during which REMs are absent, thus with minimal EOG-generated electrophysiological artifacts.

The EEG desynchronization observed during waking and REM sleep is highly dependent on high discharge rates in the PPT/LTD in the pons-midbrain junction of the ascending reticular activating system and basal forebrain excitatory glutamatergic and cholinergic input to the cortex and thalamus (Inglis et al., 1995; Steriade, 1990; 1993; Steriade & McCarley, 2005). However, the control of REM sleep EEG is different from that of waking EEG because during REM sleep other brainstem cholinergic neurons inhibit the slow-wave-sleep (SWS) dependant GABAergic inhibition of the thalamus so the thalamocortical loop is disinhibited. At the same time, relative to waking and non-REM sleep, monoaminergic inputs to the cortex become silent and the dorsolateral prefrontal and parietal cortices, the posterior cingulate and the precuneus are deactivated during REM sleep (Maquet et al., 1996). This phenomenon could explain why external stimuli cannot reach the cortex and why thoughts and sensory activities are somewhat unrestrained during REM sleep despite a desynchronized EEG similar to the waking state (Jones 1993; 2004).

There are only three reports on REM sleep EEG quantified analysis in patients with schizophrenia (Itil, 1970; Keshavan et al., 1998; Tekell et al., 2005). Itil (1970) observed less delta and more alpha and beta1 using period amplitude analysis. Keshavan et al. (1998) used an automated procedure for the selection of artifact-free epochs and did not report significant results on REM sleep EEG spectral analysis in schizophrenia. However, the study of Tekell et al. (2005) showed more beta2 spectral power in schizophrenia compared to controls using power amplitude analysis. In all three studies, about half of the patients were chronic, hospitalized and withdrawn from various antipsychotic treatments. Thus, to better characterize REM sleep in schizophrenia, we analyzed the EEG of patients with first episode psychosis during tonic (EOG-quiescent) REM sleep prior to the start of antipsychotic treatment.

2. Materials and Methods

2.1 Subjects

Fourteen patients diagnosed with a schizophreniform disorder according to DSM-IV criteria (APA, 1994) gave their informed consent to sleep for two consecutive nights in our sleep laboratory during their first week at the emergency ward. None of the patients had a history of antipsychotic treatment. Patients using drugs of abuse were excluded. Two patients could not complete a full night of recording and returned to the emergency ward and four patients could only complete the first night of sleep recording. Six months following the first clinical evaluation, the diagnosis of schizophrenia was confirmed in all but one patient by a trained psychiatrist using DSM-IV-R. The remaining 11 patients (including the four patients who could only complete the first night) were free from schizoaffective disorders and correspond to the group described in our previous publication on sleep architecture in schizophrenia (Poulin et al., 2003a). The data from another patient was removed because of his age (64 years old). Thus, the group of patients with schizophrenia we are reporting here comprised 5 men and 5 women with a mean age of 24.6 ± 10.0 years (range: 18 to 54). All patients were experiencing their first episode of psychosis. The BPRS (Overall & Gorham, 1962) was administered at the time of sleep recording: total BPRS score and two factors were extracted: “positive symptoms” (hallucinatory behavior, conceptual disorder, grandiosity and unusual thinking) and “negative symptoms” (blunted affect, emotional withdrawal, motor retardation and disorientation) (Poulin et al., 2003a).

The control group included 16 men and 14 women with a mean age of 24.5 ± 7.4 years (range: 18 to 57). Exclusion criteria were a personal or first degree relative with a psychiatric or neurological disorder or a complaint of sleep disorder.

All participants were asked to refrain from napping during the day prior to the recording and caffeine and alcohol were not permitted after 12:00 (noon) on the day of recording.

The protocol was approved by the Ethics Committee of the Fernand-Seguin Research Center, Louis-H. Lafontaine Hospital site, in accordance with the Declaration of Helsinki. All subjects signed informed consent after receiving a full description and explanation of the purpose of the study and the risks involved.

2.2 PSG recording

Participants were recorded in individual bedrooms using a Grass Neurodata Model 12 Acquisition System assisted by Eclipse 3.0 ® software (Stellate Systems, Montréal, Canada). Ten EEG electrodes (Fp1, Fp2, F7, F8, C3, C4, T3, T4, O1, and O2) were applied to the scalp using the 10-20 system (Jasper, 1958), two electro-oculogram (EOG) electrodes were applied, one to each outer cantus, and three surface electromyogram (EMG) electrodes were applied over submental muscles. EEG and EOG electrodes were referenced to linked earlobes (A1 + A2); each reference had a serial 10K Ω resistor for impedance equilibrium purposes (Pivik et al., 1993). Filter settings and amplification factors were as follows: EEG: 1/2 amplitude High pass = 0.3 Hz, 1/2 amplitude low pass = 100 Hz, amplification \times 1000 = 20. EEG signal was sampled at 256 Hz and records were stored on compact disks for off-line visual analysis on a computer screen. All participants had the possibility to go to bed at their preferred time. Sleep stages were scored by two judges according to standard criteria (Rechtschaffen & Kales, 1968), using 20-seconds epochs; discrepancies were resolved by mutual agreement. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS, pathological index \geq 10 apnea / h of sleep) and periodic limbs movements during sleep (PLMS, pathological index \geq 10 movements / hour of sleep) were also scored.

2.3 Spectral analysis

A careful EEG visual sampling excluding segments with REMs artifacts led to the selection of fifteen four-second epochs of artifact-free EEG, taken in equal proportion from the first three REM sleep periods of the second night when available, otherwise the first night was used. The EEG signal was then submitted to FFT with a resolution of 0.25 Hz and a cosine window smoothing. Spectral analysis generated five frequency band windows: delta (0.75-3.75 Hz), theta (4.00-7.75 Hz), alpha (8.00-12.75 Hz), beta1 (13.00-19.75 Hz) and beta2 (20.00-30.75 Hz). Absolute and relative (%) power amplitude (μV) were extracted. Absolute power amplitude gives a direct measure of the voltage generated whereas relative power $[(\text{Band absolute power}/\text{total power}) * 100]$ indicates the relative contribution of a given band to the total spectrum.

2.4 Statistical analysis

Two 2X5 (Groups X EEG bands) ANOVAs were used for between-group comparisons: one for absolute and the other for relative spectral amplitudes of each frequency band averaged over the total scalp (mean of FP1, FP2, F7, F8, C3, C4, T3, T4, O1 and O2). For each frequency band that showed a difference between the two groups, a 2X4 (groups X cortical regions) ANOVA was performed in order to test differences between groups on cortical regions: frontal (mean of FP1, FP2, F7 and F8), central (mean of C3 and C4), temporal (mean of T3 and T4) and occipital (mean of O1 and O2).

Following up on our previous paper on sleep in patients with schizophrenia (Poulin et al., 2003a), Spearman's rank order correlations were calculated between BPRS symptoms scores and absolute and relative spectral amplitude of EEG bands that showed significant group differences.

3. Results

Sleep architecture of the patients participating in the present study has been published in a previous report (Poulin et al., 2003a). In brief, patients showed longer sleep onset latency, shorter REM sleep latency and reduced percentage of stage 4 sleep. REM

sleep duration, efficiency and density were not different. All participants were free from pathological OSAS and PLMS. Preliminary results of the present study have been previously published in abstracts form in Poulin et al. (2000; 2001; 2003b).

Figure 1 shows a descriptive representation of the total EEG spectra for patients with drug- naive first-episode schizophrenia (Sz) and healthy controls (Ct) using intervals of 0.25Hz bins. Though not statistically significant, decreased absolute alpha spectral amplitude and increased absolute beta2 spectral amplitude are apparent in patients with schizophrenia compared to controls.

----- Insert Figure 1 about here -----

The analysis of relative spectral amplitude over the averaged scalp (mean of the 10 electrodes) showed that patients with schizophrenia had significantly less relative alpha ($F(1,38) = 7.27$; $p < .01$) and more relative beta2 spectral amplitude ($F(1,38) = 4.28$; $p < .05$) compared to controls (Figure 2).

----- Insert Figure 2 about here -----

Analyses on cortical regions showed that patients with schizophrenia had reduced relative alpha spectral amplitude over the frontal ($F(1,38) = 4.01$; $p < .05$), central ($F(1,38) = 8.48$; $p < .006$) and temporal ($F(1,38) = 9.09$; $p < .007$) but not over the occipital ($F(1,38) = 3.30$; $p < .08$) cortical regions compared to healthy controls. For relative beta2 spectral amplitude, analysis on cortical regions showed that patients with schizophrenia had more relative beta2 spectral amplitude over the occipital region only ($F(1,38) = 11.1$; $p < .002$) compared to healthy controls (Figure 3).

----- Insert Figure 3 about here -----

Significant correlation coefficients were found between BPRS positive/negative symptoms scores and absolute alpha spectral amplitude over most electrodes (Table 1). A positive correlation between absolute alpha spectral amplitude and negative symptoms

score was observed over frontal, central and temporal, but not over occipital electrodes. A negative correlation between absolute alpha spectral amplitude and positive symptoms score was observed over occipital electrodes only. We did not find any significant correlation coefficients involving relative alpha EEG activity nor with absolute and relative beta2 spectral amplitudes.

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

4. Discussion

The present results show that, compared to healthy controls, patients with first-episode schizophrenia assessed prior to any antipsychotic treatment have less relative alpha spectral amplitude over the frontal, central and temporal cortical regions and more relative beta2 spectral amplitude over the occipital region during REM sleep. No significant differences between groups were observed for delta and theta spectral amplitudes. Absolute values did not significantly differ between the two groups either. This suggests that, in schizophrenia, the general absolute capacity of the brain to generate spectral amplitude is normal, but the proportion of total spectra is abnormally distributed across frequency bands. This effect varies according to cortical regions. The fact that absolute EEG activity was not different between groups for any given band and that only beta2 relative activity, not beta1 relative activity, was found to be different between groups suggest that the results reported here are not related to confounding variables such as the stress of having an acute psychotic illness, even though replication with a larger sample size may be required.

The relative value of spectral amplitude for each frequency band does not depend on how much brain power is generated, but depends, rather, on what frequency-specific brain mechanism is overpowering other mechanisms. On the one hand, it has been suggested that beta2 EEG band reflects the activity of the PPT/LDT cholinergic REM-on neurons (Merica & Blois, 1997; Merica & Fortune, 2004). On the other hand, alpha activity has been shown to be inhibited by cholinergic activation of PPT/LDT over thalamocortical cells (Steriade, 1990; Steriade & Deschênes, 1984). Thus, our results on the averaged total scalp (Figure 2) suggest that the brainstem cholinergic mechanism generating beta2 frequency band may be overpowering the thalamic oscillating mechanism generating alpha frequency band.

This proposed mechanism may underlie the clinical symptoms of schizophrenia (Yeomans, 1995). Indeed, our present correlation results show that BPRS symptoms are

associated with absolute, but not relative, alpha EEG spectral amplitude during REM sleep. This suggests that the absolute capacity of the thalamic oscillating mechanism to generate alpha spectral amplitude is associated with the clinical symptoms of schizophrenia: reduced absolute alpha spectral amplitude is related to higher positive symptoms score but to lower negative symptoms scores. This is supported by a previous study showing that reduced alpha spectral power is present in demented patients with psychosis, but not in those without psychosis (Edwards-Lee et al., 2000). Interestingly, we have observed different results in our preliminary study reporting on the subgroup of patients who had completed both nights of sleep recording, probably because this subgroup was relatively less acute than the present group of patients (Poulin et al., 2000; 2001; 2003b). In another previous study, we have shown that positive BPRS symptoms were negatively correlated with REM sleep latency and suggested that a REM-On mechanism shared common substrates with positive symptoms (Poulin et al., 2003a). However, the present results do not show significant correlations with beta2 spectral amplitude, suggesting that clinical states of schizophrenia are not directly associated to a REM-On mechanism as previously suggested, but rather to another thalamocortical mechanism such as the one underlying alpha activity.

An interesting phenomenon in favor of a relationship between cholinergic neurotransmission and schizophrenia is that important changes occur after puberty for both REM sleep and schizophrenia. Indeed, it has been shown that PPT/LTD cholinergic neurons show a developmental peak (morphologically and functionally) during adolescence in the rat (Kobayachi et al., 2004). This suggests that the present results could reflect a cholinergic pathophysiology in the developmental aspect of schizophrenia. Post-mortem studies have shown that total cell counts for PPT/LDT nuclei were higher in some patients with schizophrenia (Garcia-Rill et al., 1995). Most studies of waking EEG that specifically assessed patients with first-episode schizophrenia reported results similar to those in the present study (Merlo et al., 1998; Pascual-Marqui et al., 1999; Ramos et al., 2001) while studies in chronic patients are much less consistent. Itil et al. (1976) have

shown that waking EEG in psychotic and high-risk children is characterized by increased beta and decreased alpha activity. Finally, Koukkou et al. (2000) reported that, using reactivity centroid, waking EEG in adult patients with a first-episode of schizophrenia showed similarities in the alpha range with 13 year-old children and in the beta range with 11 year-old children.

PPT/LDT, along with cholinergic brainstem neurons, also facilitate wake and REM sleep (including REM sleep latency) as well as EEG desynchronization (Datta & Siwek, 1997; Lee et al., 2005). Since low levels of relative alpha and high levels of relative beta2 spectral amplitudes were observed both during REM sleep and waking in schizophrenia, the EEG anomaly appears to be independent from the vigilance state (REM sleep and waking), thus eliminating waking sources of variability as confounding factors (see Introduction). A vigilance state-dependent EEG anomaly in schizophrenia could be the high frontal delta spectral power upon waking EEG recordings often reported (Fenton et al., 1980; Gattaz et al., 1992; Karson et al., 1988a; Kemali et al., 1992; Miyauchi et al., 1996; Morihisa et al., 1983; Morstyn et al., 1983; Pascual-Marqui et al., 1999; Saletu et al., 1990). Our present results did not replicate this observation during REM sleep. One possibility is that of a floor effect: during REM sleep, an inhibition of monoaminergic neurotransmission prevails, including a blockade of serotonin release in the cortex, mainly in dorsolateral prefrontal and parietal cortices (Crochet et al., 2006; Maquet et al., 1996), which keeps slow wave activity to a minimum so that delta spectral amplitude is brought to the same low level in controls as well as in patients with schizophrenia during REM sleep. Another possibility is that increased frontal delta spectral amplitude during waking is more specific to chronic schizophrenia (Fenton et al., 1980). Finally, the small sample size in the patients group may impede any significant delta band difference to appear.

In sum, the present study shows low relative alpha EEG spectral amplitude and high relative beta2 EEG spectral amplitude during REM sleep in patients with first-episode schizophrenia prior to the introduction of antipsychotic treatment, compared to a group of healthy controls. The high beta2 spectral amplitude observed here during REM

sleep in schizophrenia replicates the findings of Tekell et al (2005). The present results also replicate those reported in waking EEG studies, in particular those conducted in never-medicated patients with first-episode schizophrenia. This suggests that a mechanism common to REM sleep and waking underlies those EEG abnormalities which are already present in the early stages of schizophrenia, perhaps even a prodromal sign. We propose that increased relative beta2 EEG spectral amplitude could reflect an over-active cholinergic neurotransmission which may disturb thalamic oscillating mechanism and impairs the generation of alpha frequency. Disrupted alpha frequency, probably related to a deficient thalamocortical mechanism, is associated with clinical symptoms of schizophrenia but reveals a dissociation between positive and negative symptoms. This dissociation has been observed and discussed in many previous studies (Tandon et al., 1991; 1999). Recently, it has been shown that increasing cholinergic neurotransmission in schizophrenia with an acetylcholinesterase inhibitor enhanced evoked EEG potentials in the frontal cortex and reduced it in posterior cortices (Guillem et al., 2006). Future studies will explore the effects of enhancing cholinergic activity, such as with acetylcholinesterase inhibitors and nicotine, on REM sleep EEG spectral analysis in schizophrenia.

Acknowledgments

We thank Dr. Francine Spitz, MD, and Ms. Lorraine Riopel, MSc, for their help with the data collection.

References

Alpert K, Günther W, Prichep LS, John ER, Brodie J. Correlation of qEEG with PET in schizophrenia. *Neurophysiology* 1998; 38:50-56.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.

Armitage R. Microarchitectural findings in sleep EEG in depression: Diagnostic implications. *Biological Psychiatry* 1995; 37:72-84.

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

Cacot P, Tesolin B, Sebban C. Diurnal variations of EEG power in healthy adults. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1995; 94:305-312.

Cantero JL, Atienza M, Salas RM. Spectral features of EEG alpha activity in human REM sleep : Two variants with different functional roles? *Sleep* 2000; 23:746-750.

Chouinard S, Poulin J, Stip E, Godbout R. Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 2004; 30:957-967.

Crochet S, Onoe H, Sakai K. A potent non-monoaminergic paradoxical sleep inhibitory system: a reverse microdialysis and single-unit recording study. *European Journal of Neurosciences* 2006; 24:1404-1412.

Danos P, Guich S, Abel L, Buchsbaum MS. EEG alpha rhythm and glucose metabolic rate in the thalamus in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2001; 43:265-272.

Datta S, Siwek DF. Excitation of the brain stem pedunculopontine tegmentum cholinergic cells induces wakefulness and REM sleep. *Journal of Neurophysiology* 1997; 77:2975-2988.

Edwards-Lee T, Cook I, Fairbanks L, Leuchter A, Cummings JL. Quantitative electroencephalographic correlates of psychosis in Alzheimer disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology* 2000; 13:163-170.

Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of Psychiatry Research* 1982-1983; 17:319-334.

Fenton GW, Fenwick PB, Dollimore J, Dunn TL, Hirsch SR. EEG spectral analysis in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1980; 136:445-455.

Garcia-Rill E, Biedermann JA, Chambers T, Skinner RD, Mrak RE, Husain M et al. Mesopontine neurons in schizophrenia. *Neuroscience* 1995; 66:321-335.

Gattaz WF, Mayer S, Ziegler P, Platz M, Gasser T. Hypofrontality on topographic EEG in schizophrenia. Correlations with neuropsychological and psychopathological parameters. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1992; 241:328-332.

Giannitrapani D, Kayton L. Schizophrenia and EEG spectral analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1974; 36:377-386.

Gruzelier JH, Jutai JW, Connolly JF, Hirsch SR. Cerebral asymmetries and stimulus intensity relationships in EEG spectra of VEPs in unmedicated schizophrenic patients: relationships with active and withdrawn syndromes. *International Journal of Psychophysiology* 1993; 15:239-246.

Guillem F, Chouinard S, Poulin J, Godbout R, Lalonde P, Melun P et al. Are cholinergic enhancers beneficial for memory in schizophrenia? An event-related potentials (ERPs) study of rivastigmine add-on therapy in a crossover trial. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2006; 30:934-945.

Harris AW, Bahramali H, Slewa-Younan S, Gordon E, Williams L, Li WM. The topography of quantified electroencephalography in three syndromes of schizophrenia. *International Journal of Neuroscience* 2001; 107:265-278.

Inglis WL, Winn P. The pedunculo-pontine tegmental nucleus: where the striatum meets the reticular formation. *Progress in Neurobiology* 1995; 47:1-29.

Itil TM, Simeon J, Coffin C. Qualitative and quantitative EEG in psychotic children. *Diseases of the Nervous System* 1976; 37:247-252.

Itil TM. Changes in digital computer analyzed EEG during 'dreams' and experimentally induced hallucinations. In: Keup W, editor. *Origin and mechanisms of hallucinations*. New York-London: Plenum press, 1970. p. 71-92.

Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electrophysiology and Clinical Neurophysiology* 1958; 10:371-375.

Jones BE. Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. *Progress in Brain Research* 2004; 145:157-169.

Jones BE. The organization of central cholinergic systems and their functional importance in sleep-waking states. *Progress in Brain Research* 1993; 98:61-71.

Karson CN, Coppola R, Daniel DG, Weinberger DR. Computed EEG in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1988a; 14:193-197.

Karson CN, Coppola R, Daniel DG. Alpha frequency in schizophrenia: An association with enlarged cerebral ventricles. *American Journal of Psychiatry* 1988b; 145:861-864.

Kemali D, Galderisi S, Maj M, Mucci A, Di Gregorio M, Bucci P. Computerized EEG topography findings in schizophrenic patients before and after haloperidol treatment. *International Journal of Psychophysiology* 1992; 13:283-290.

Keshavan MS, Anderson S, Pettegrew JW. Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *Journal of Psychiatry Research* 1994; 28:239-265.

Keshavan MS, Reynolds CF, Miewald JM, Montrose DM, Sweeney JA, Vasko RC et al. Delta sleep deficits in schizophrenia. Evidence from automated analyses of sleep data. *Archives of General Psychiatry* 1998; 55:443-448.

Keshavan MS, Tandon R. Sleep abnormalities in schizophrenia: pathophysiological significance. *Psychological Medicine* 1993; 23:831-835.

Kessler C, Kling A. EEG power variation in schizophrenic subgroups: Effect of emotionally salient stimuli. *Biological Psychiatry* 1991; 30:335-348.

Kobayashi T, Good C, Biedermann J, Barnes C, Skinner RD, Garcia-Rill E. Developmental changes in pedunculopontine nucleus (PPN) neurons. *Journal of neurophysiology* 2004; 91:1470-1481.

Korpi ER, Kleinman JE, Costakos DT, Linnoila M, Wyatt RJ. Reduced haloperidol in the post-mortem brains of haloperidol-treated patients. *Psychiatry Research* 1984; 11:259-269.

Koukkou M, Federspiel A, Braker E, Hug C, Kleinlogel H, Merlo MC, Lehmann D. An EEG approach to the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia studying schizophrenics, normal controls and adolescents. *Journal of Psychiatry Research* 2000; 34:57-73.

Lee MG, Hassani OK, Alonso A, Jones BE. Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep. *Journal of Neurosciences* 2005; 25:4365-4369.

Maquet P, Peters JM, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, Franck G. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature* 1996; 383:163-166.

Merica H, Blois R. Relationship between the time courses of power in the frequency bands of human sleep EEG. *Neurophysiologie Clinique* 1997; 27:116-128.

Merica H, Fortune RD. Spectral power time-course of human sleep EEG reveal a striking discontinuity at ~ 18 Hz marking the division between NREM-specific and Wake/REM-specific fast frequency activity. *Cerebral cortex* 2005; 15:877-884.

Merlo MCG, Kleinlogel H, Koukkou M. Differences in the EEG profiles of early and late responders to antipsychotic treatment in first-episode, drug-naïve psychotic patients. *Schizophrenia Research* 1998; 30:221-228.

Miyauchi T, Endo S, Kajiwara S, Ishii M, Okajima J. Computerized electroencephalogram in untreated schizophrenics: A comparison between disorganized and paranoid types. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 1996; 50:71-78.

Miyauchi T, Tanaka K, Hagimoto H, Miura T, Kishimoto H, Matsushita M. Computerized EEG in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry* 1990; 28:488-94.

Morihisa JM, Duffy FH, Wyatt RJ. Brain electrical activity mapping (BEAM) in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry* 1983; 40:719-728.

Morstyn R, Duffy FH, McCarley RW. Altered topography of EEG spectral content in schizophrenia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1983; 56:263-271.

Nagase Y, Okubo Y, Toru M. Electroencephalography in schizophrenic patients: Comparison between neuroleptic-naïve state and after treatment. *Biological Psychiatry* 1996; 40:452-456.

Neylan TC, van Kammen DP, Kelley ME, Peters JL. Sleep in schizophrenic patients on and off haloperidol therapy. Clinically stable vs. relapsed patients. *Archives of General Psychiatry* 1992; 49:643-649.

Nofzinger EA, van Kammen DP, Gilbertson MW, Gurklis JA, Peters JL. Electroencephalographic sleep in clinically stable schizophrenic patient: two-weeks versus six-weeks neuroleptic-free. *Biological Psychiatry* 1993; 33:829-835.

Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports* 1962; 10:799-812.

Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Merlo MC, Hell D, Koukkou M. Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Research* 1999; 30:169-179.

Pivik RT, Broughton RJ, Coppola R, Davidson RJ, Fox N, Nuwer MR. Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology* 1993; 30:547-58.

Pizzagalli DA, Oakes TR, Davidson RJ. Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: An EEG/PET study of normal and depressed subjects. *Psychophysiology* 2003; 40:939-949.

Poulin J, Daoust AM, Forest G, Stip E, Godbout R. Sleep architecture and its clinical correlates in first episode and neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2003a; 62:147-153.

Poulin J, Stip E, Godbout R. Is there a "First-Night Effect" in drug-naive, acutely ill patients with schizophrenia? Results on sleep organization and REM sleep qEEG activity. *Sleep* 2003b; 26(suppl):A373.

Poulin J, Stip E, Godbout R. REM sleep EEG beta activity correlates with positive and negative symptoms in drug-naive patients with schizophrenia. *Sleep* 2001; 24(suppl.):A390-A391.

Poulin, J., Stip, E., Godbout, R. REM sleep EEG spectral analysis in neuroleptic-naive patients with schizophrenia: Increased prefrontal and anterior right hemisphere beta activity. *Sleep* 2000; 23(suppl.):A365-A366.

Ramos J, Cerdan LF, Guevara MA, Amezcua C, Sanz A. Abnormal EEG patterns in treatment-resistant schizophrenic patients. *International Journal of Neuroscience* 2002; 109:47-59.

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

Rupniak MN, Jenner P, Marsden CD. The effect of chronic neuroleptic administration on cerebral dopamine receptor function. *Life Science* 1983; 32:2289-2311.

Saletu B, Kufferie B, Anderer P, Grunberger J, Steinberger K. EEG brain mapping in schizophrenics with predominantly positive and negative symptoms. Comparative studies with remoxipride/Haloperidol. *European Neuropsychopharmacology* 1990; 1:27-36.

Sponheim SR, Clementz BA, Iacono WG, Beiser M. Resting EEG in first-episode and chronic schizophrenia. *Psychophysiology* 1994; 31:37-43.

Steriade M, Curro Dossi R, Nuñez. A Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. *The journal of neuroscience* 1991; 11:3200-3217.

Steriade M, Deschênes M. The thalamus as a neuronal oscillator. *Brain Research* 1984; 320:1-63.

Steriade M, Gloor P, Llinàs RR, Lopes da Silva FH, Mesulam MM. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1990; 76:481-508.

Steriade M, McCarley RW. *Brainstem control of wakefulness and sleep*, 2nd ed. New York: Plenum press, 2005.

Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 1993; 262:679-687.

Tandon R, Shipley JE, Taylor S, Greden JF, Eiser A, DeQuardo J et al. Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia. Relationship to positive/negative symptoms and prior neuroleptic treatment. *Archives of General Psychiatry* 1992; 49:185-194.

Tandon R, Taylor SF, DeQuardo J, Eiser A, Jibson MD, Goldman M. The cholinergic system in schizophrenia reconsidered: Anticholinergic modulation of sleep and symptom profiles. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21:S189-S201.

Tekell JL, Hoffmann R, Hendrickse W, Greene RW, Rush AJ, Armitage R. High frequency EEG activity during sleep: characteristics in schizophrenia and depression. *Clinical EEG and Neuroscience* 2005; 36:25-35.

Yeomans JS. Role of tegmental cholinergic neurons in dopaminergic activation, antimuscarinic psychosis and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1995; 12:3-16.

Table/Figure Legends

Figure 1. Average EEG spectra profile for the total montage, in each group: 10 drug-naive participants with first-episode schizophrenia and 30 healthy controls. Results for alpha and beta2 EEG bands are detailed in the focus windows below. Sz: schizophrenia, Ct: healthy controls.

Figure 2. Distribution of relative EEG activity over average total scalp (mean of the 10 electrodes) during REM sleep in 10 drug-naive subjects with first-episode schizophrenia and 30 healthy controls. Data are expressed as mean \pm SEM. Sz: schizophrenia, Ct: healthy controls. Asterisks indicate a significant difference between groups (*: $p < .05$).

Figure 3. EEG spectral analysis during REM sleep across cortical regions in 10 subjects with a first-episode of schizophrenia and 30 healthy controls for alpha and beta2 relative power amplitude. Data are expressed as mean \pm SEM. Sz: schizophrenia, Ct: healthy controls. Asterisks indicate a significant difference between groups (*: $p < .05$).

Table 1. Spearman's rank order correlations between BPRS positive and negative symptoms scores and absolute alpha spectral amplitude over each electrode. Asterisks indicate a significant difference between groups (*: $p < .05$).

Figure 1

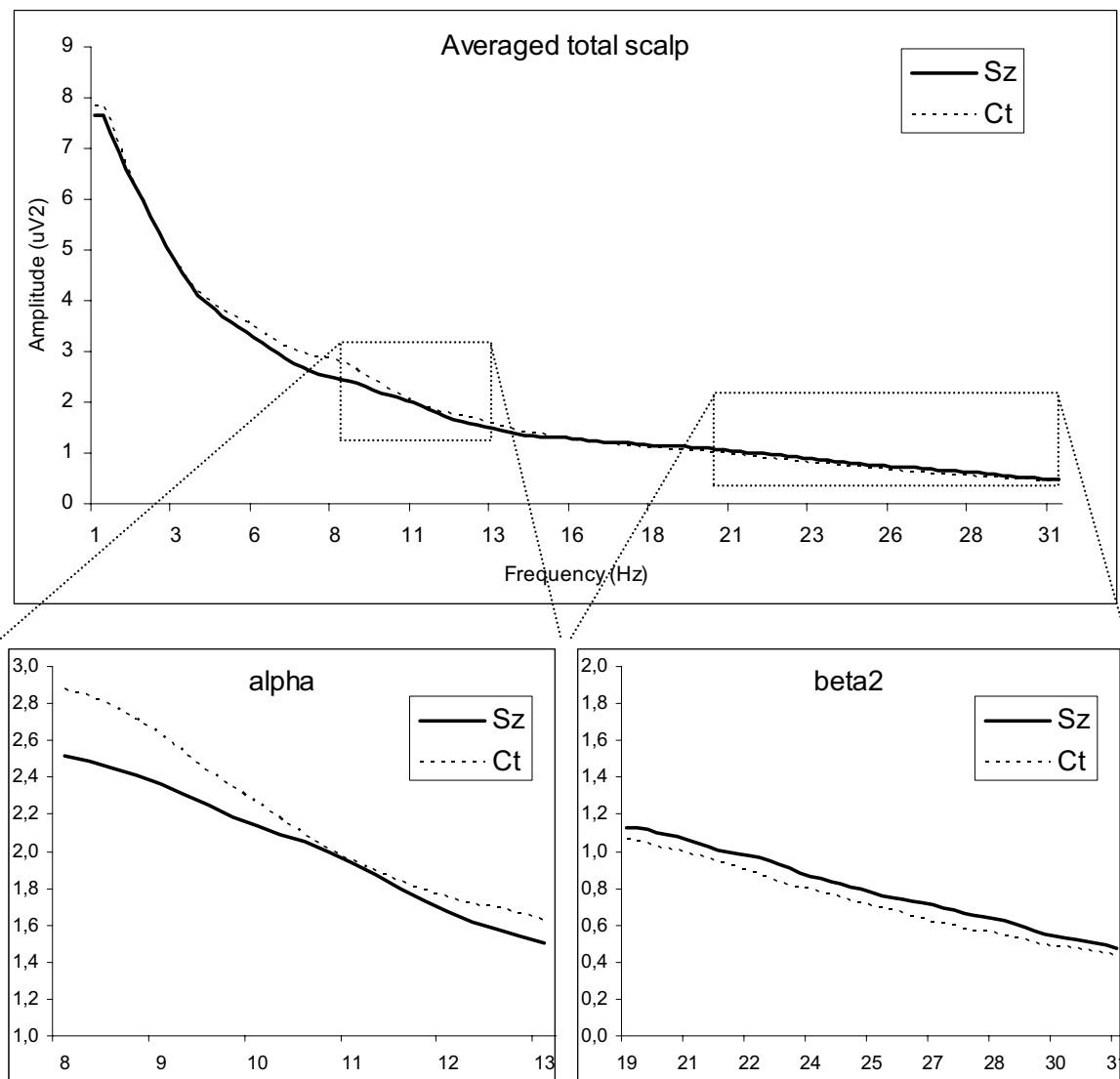


Figure 2

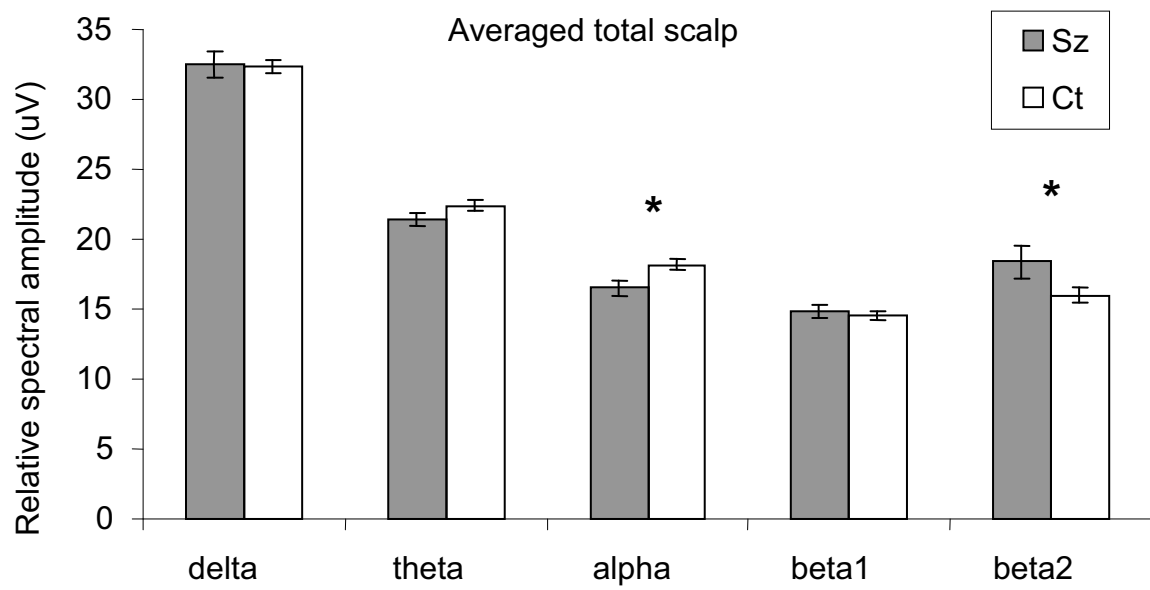


Figure 3

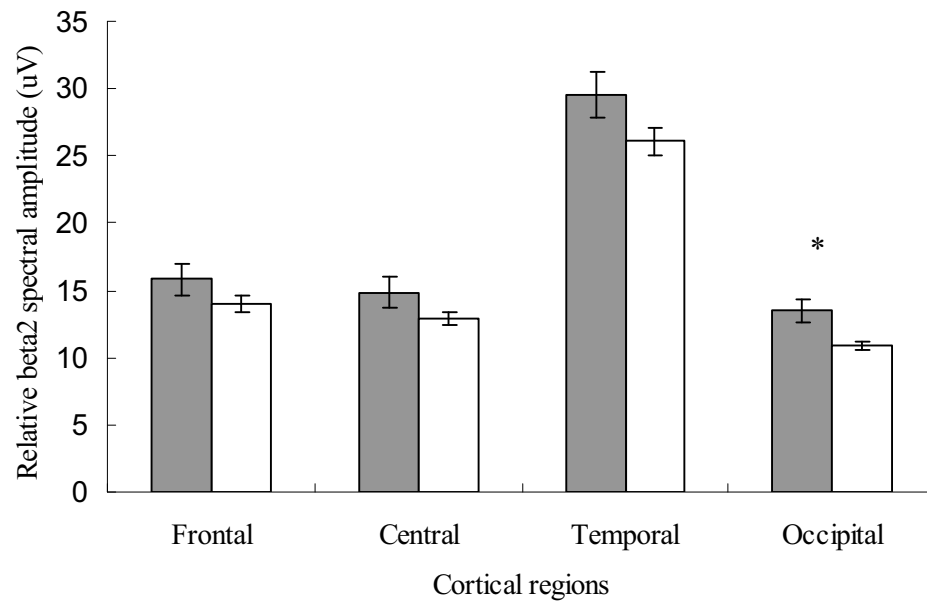
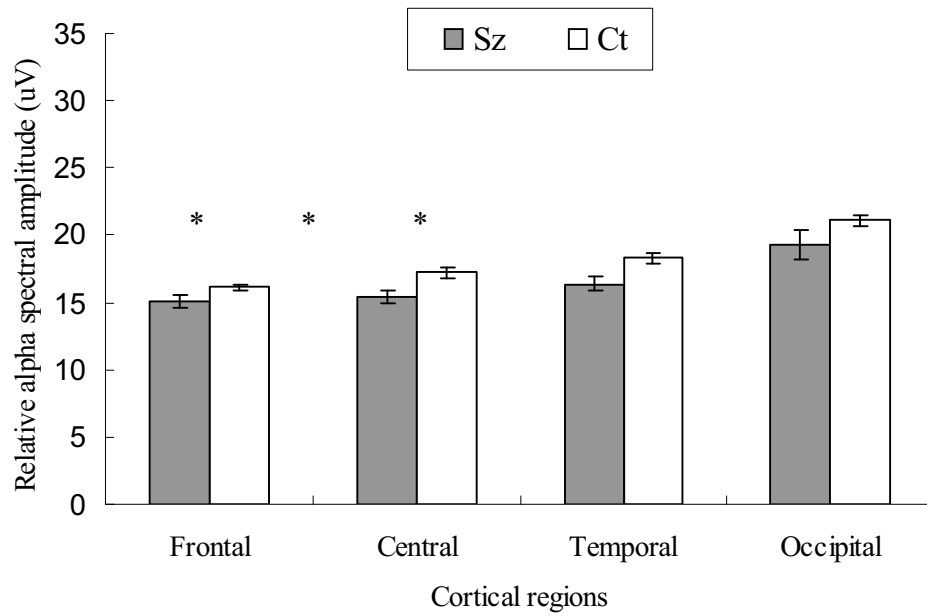


Table 1. Spearman's rank order correlations between BPRS positive and negative symptoms scores and absolute alpha spectral amplitude over each electrodes. Stars indicate a significant difference between groups (*: $p < .05$).

	Positive symptoms		Negative symptoms	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Fp1	- 0.37	0.30	0.65	< 0.04*
Fp2	- 0.34	0.34	0.72	< 0.02*
F7	- 0.37	0.29	0.71	< 0.02*
F8	- 0.23	0.55	0.57	0.10
C3	- 0.45	0.22	0.66	< 0.05*
C4	- 0.40	0.25	0.72	< 0.02*
T3	- 0.38	0.28	0.77	< 0.01*
T4	- 0.28	0.43	0.60	0.07
O1	- 0.72	< 0.02*	0.52	0.10
O2	- 0.73	< 0.02*	0.57	0.10

Discussion

1. Résumé des résultats

La présente thèse montre que les personnes atteintes de schizophrénie présentent un sommeil perturbé. Ces perturbations peuvent être dévoilées tant subjectivement par questionnaire qu'objectivement par polysomnographie. D'une part, l'augmentation du délai d'endormissement est une perturbation observée indépendamment du statut clinique des patients et de la méthode utilisée. D'autre part, l'efficacité du sommeil, le nombre d'éveils en sommeil et le temps total en sommeil semblent être dépendants du statut clinique des patients et/ou de la méthode utilisée (voir Tableau 1 à la page suivante).

Tableau 1. Résumé des résultats observés sur des variables du sommeil comparables entre l'étude par questionnaire et la méta-analyse des études polysomnographiques.

	Article 1	Article 2
Titre	<i>Sleep habits in middle-aged, non-hospitalized men and women with schizophrenia: a comparison with healthy control</i>	<i>Sleep in Untreated Patients with Schizophrenia: A Meta-Analysis</i>
n Ct	80	330
n Sz	150	318
Délai d'endormissement	(+)	(+)
Efficacité du sommeil	NS	(-)
Éveils pendant le sommeil	NS	NS [(+) si la définition stricte de la latence du sommeil est utilisée et (+) chez les patients jamais traités]
Temps total en sommeil	(+)	(-) [(NS) dans le groupe de patients en arrêt de traitement depuis > 2 sem.]

Note. Ct = Contrôles, Sz = Personnes atteintes de schizophrénie.(+) = Augmenté chez les personnes atteintes de schizophrénie comparativement aux contrôles,(-) = Diminué chez les personnes atteintes de schizophrénie comparativement aux contrôles. NS = Non significatif.

Certaines observations sont effectuées seulement par questionnaire, d'autres par polysomnographie. L'étude par questionnaire a permis de montrer que, comparativement aux participants sains, les personnes atteintes de schizophrénie stables cliniquement sous traitements pharmacologiques se couchent plus tôt, se lèvent plus tard, passent plus de temps au lit et font plus de siestes la semaine et la fin de semaine, utilisent moins le réveil-matin la semaine, sont normalement satisfaites de leur sommeil et se sentent normalement reposées le matin (voir Tableau 2 à la page 114). La méta-analyse des études polysomnographiques a montré que, comparativement aux participants sains, la proportion occupée par chacun des stades de sommeil pendant la nuit et le délai d'apparition du sommeil paradoxal étaient normaux chez les personnes atteintes de schizophrénie ne recevant pas de traitements pharmacologiques (voir Tableau 3 à la page 115). La méthode d'analyse spectrale de l'EEG a permis de détecter des anomalies du sommeil paradoxal non observées par les études polysomnographiques.

L'analyse spectrale de l'EEG en sommeil paradoxal a montré une diminution de l'activité EEG alpha relative dans les régions frontales, centrales et temporales et une augmentation de l'activité EEG bêta2 relative dans la région occipitale chez les patients en premier-épisode de schizophrénie jamais traités pharmacologiquement comparativement aux participants sains. De plus, une validation clinique de cette observation a été montrée par une corrélation obtenue entre l'activité alpha absolue et les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

Tableau 2. Résumé des autres résultats obtenus à partir de l'étude par questionnaire

Variable du sommeil	Résultat obtenu chez les patients comparativement aux contrôles	
	Semaine	Fin de semaine
Heures de coucher	(-)	NS [(-) sans Bonferonni]
Heures de lever	(+)	NS [(+) sans Bonferonni]
Réveil-matin	(-)	(+)
Temps passé au lit	(+)	(+)
Présence de siestes	(+)	(+)
<i>Bedtime shift</i>		NS
<i>Risetime shift</i>		(-)
Satisfait du sommeil		NS (oui)
Reposé le matin		NS (modérément)

Note. (+) = Augmenté chez les personnes atteintes de schizophrénie comparativement aux contrôles, (-) = Diminué chez les personnes atteintes de schizophrénie comparativement aux contrôles. NS = Non significatif.

Tableau 3. Résumé des autres résultats obtenus par la méta-analyse des études polysomnographiques.

Variable du sommeil	Résultat obtenu chez les patients comparativement aux contrôles
Stade 2 (%)	NS [(-) chez les patients jamais traités]
Stade 4 (%)	NS [(-) dans 33% des études]
SLP (%)	NS
SP (%)	NS
Délai d'apparition du SP	NS [(-) dans 50% des études]

Note. (+) = Augmenté chez les personnes atteintes de schizophrénie comparativement aux contrôles, (-) = Diminué chez les personnes atteintes de schizophrénie comparativement aux contrôles. NS = Non significatif.

Les observations obtenues dans les deux premiers articles de cette thèse seront d'abord présentées descriptivement. Ensuite, des explications seront discutées suivant la possibilité que des dysfonctions au niveau des réseaux neuronaux responsables de la vigilance seraient impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie. D'une part, il est proposé que l'augmentation du délai d'endormissement, la diminution de l'efficacité du sommeil, l'augmentation des éveils nocturnes et la diminution du temps total en sommeil représenteraient un état d'hypervigilance et que, d'autre part, l'augmentation du temps passé au lit et de la fréquence des siestes représenterait un état d'hypovigilance. À partir des observations électrophysiologiques effectuées dans l'étude sur l'analyse spectrale de l'EEG en sommeil paradoxal, la discussion s'élargira sur un modèle neurophysiopathologique de la schizophrénie impliquant les réseaux neuronaux responsables de la vigilance, comme les noyaux pontiques et la boucle thalamo-corticale. Finalement, l'ensemble des résultats

obtenus seront intégrés dans un modèle théorique proposant un schéma représentant les relations entre les états de vigilance et les troubles psychiatriques en général.

2. Le sommeil subjectif et objectif des personnes atteintes de schizophrénie

2.1. Signes et symptômes d'insomnie initiale

Une des observations effectuées dans cette thèse est que les personnes atteintes de schizophrénie cliniquement stables sous traitements pharmacologiques rapportent au questionnaire un plus grand délai d'endormissement que les adultes sains. Cette observation est appuyée par la méta-analyse qui montre que les personnes atteintes de schizophrénie jamais traitées pharmacologiquement ou en arrêt de traitement ont, en laboratoire, une augmentation du délai d'endormissement. Les hypothèses de la présente thèse sont donc confirmées par ces résultats qui montrent la présence d'un symptôme et d'un signe d'insomnie initiale, peut-être reliés à un état d'hypervigilance chez les personnes atteintes de schizophrénie peu importe leur statut clinique ou pharmacologique.

L'augmentation du délai d'endormissement est la perturbation du sommeil la plus souvent rapportée dans la schizophrénie (Benson et Zarcone, 2005). Ces résultats confirment qu'un désordre du sommeil ressemblant à une insomnie initiale est un problème persistant chez les personnes atteintes de schizophrénie.

2.2. Signes d'insomnie de maintien

Dans la méta-analyse, les personnes atteintes de schizophrénie qui ne reçoivent pas de traitement pharmacologique montrent des signes d'insomnie de maintien, tel qu'une diminution de l'efficacité du sommeil, une augmentation du nombre d'éveils et une diminution du temps total en sommeil, ce qui confirme les hypothèses formulées dans la présente thèse. L'augmentation du nombre d'éveils est significative lorsque la définition stricte de la latence de sommeil est utilisée ainsi que chez les patients jamais traités. Lorsqu'évaluée par questionnaire, la majorité des personnes atteintes de schizophrénie

stables cliniquement sous traitements pharmacologiques ne rapporte pas de difficulté de maintien du sommeil au cours de la nuit; l'efficacité du sommeil et les éveils nocturnes étant comparables aux participants sains. L'étude par questionnaire montre aussi que la plupart des personnes atteintes de schizophrénie rapportent être aussi satisfaites de leur sommeil et reposées au réveil que les participants sains.

Cependant, il reste environ 25% des personnes atteintes de schizophrénie et des participants sains qui se disent insatisfaits de leur sommeil. Afin de mieux comprendre les raisons de leur insatisfaction, des analyses post-hoc ont été effectuées pour comparer les habitudes de sommeil entre les personnes satisfaites et les personnes insatisfaites de leur sommeil dans les deux groupes. L'hypothèse testée étant que les personnes insatisfaites de leur sommeil rapporteront davantage de difficultés du sommeil, mais peut-être sur différentes variables dans les deux groupes. Les résultats de cette analyse sont présentés dans le Tableau 4 à la page suivante. En résumé, les patients insatisfaits de leur sommeil rapportent une augmentation de la durée des éveils nocturnes et une diminution de l'efficacité du sommeil comparativement aux patients satisfaits de leur sommeil. Les participants sains insatisfaits de leur sommeil rapportent aussi une augmentation de la durée des éveils nocturnes et une diminution de l'efficacité du sommeil. Les heures de coucher et de lever ainsi que le temps total en sommeil n'étant pas significativement différents entre les personnes satisfaites de leur sommeil et les personnes insatisfaites.

Ces résultats montrent que la présence des symptômes d'insomnie de maintien chez les patients atteints de schizophrénie stables cliniquement sous traitements pharmacologiques mais insatisfaits de leur sommeil. Des dysfonctions au niveau des mécanismes de consolidation du sommeil lent sont donc présentes dans la schizophrénie et peut-être associées à un état d'hypervigilance.

Tableau 4. Comparaisons entre les habitudes de sommeil des personnes satisfaites de leur sommeil et celles insatisfaites de leur sommeil dans les deux groupes : les participants sains (Ct) et les personnes atteintes de schizophrénie (Sz), (moyenne \pm écart-type).

Groupe	Habitudes de sommeil	Satisfaits de votre sommeil?		<i>t</i>	<i>p</i>
		Oui	Non		
Ct	n	56	23		
	Délai d'endormissement (minutes)	13.4 \pm 14.6	23.3 \pm 19.4	-2.5	<.02*
	Durée des éveils nocturnes (minutes)	6.6 \pm 9.5	30.8 \pm 49.3	-3.4	<.01*
	Efficacité du sommeil (%)	98.5 \pm 1.9	92.5 \pm 11.9	3.4	<.001*
	Temps passé au lit (semaine, minutes)	467.1 \pm 63.3	432.8 \pm 52.4	2.2	<.03*
	Temps passé au lit (fin de semaine, minutes)	500.9 \pm 116.6	497.7 \pm 57.2	0.12	.90
Sz	n	109	35		
	Délai d'endormissement (minutes)	35.5 \pm 40.1	46.8 \pm 41.3	-1.4	.15
	Durée des éveils nocturnes (minutes)	9.5 \pm 15.9	21.6 \pm 46.7	-2.3	<.02*
	Efficacité du sommeil (%)	98.4 \pm 2.3	95.7 \pm 9.0	2.8	<.006*
	Temps passé au lit (semaine, minutes)	596.5 \pm 107.8	582.2 \pm 113.0	0.7	.50
	Temps passé au lit (fin de semaine, minutes)	588.2 \pm 108.8	591.4 \pm 140.9	-0.1	.89

*: Significatif à $p < .05$.

La diminution du temps total en sommeil observée dans la méta-analyse des études polysomnographiques n'est pas corroborée dans l'étude par questionnaire. En effet, les patients stabilisés cliniquement sous traitements pharmacologiques ne rapportent pas subjectivement de diminution du temps total en sommeil. Des études précédentes ont déjà montré cette divergence où, comparativement aux participants sains, les patients rapportaient une augmentation du temps total en sommeil sur questionnaire, mais une diminution du temps total en sommeil au laboratoire (Martin et al., 2005; Serbanescu et al., 1981). Cependant, d'autres études ont montré que les rapports subjectifs des patients correspondaient relativement bien aux observations polysomnographiques (Poulin et al., 2006). Il est possible que les conditions de laboratoire diminuent artificiellement le temps total en sommeil des patients et que le sommeil des adultes sains soit plus court à domicile qu'en laboratoire (Carskadon et Dement, 2005). Cependant, une étude précédente a montré que les conditions de laboratoire perturbent peu la première nuit de sommeil chez les personnes atteintes de schizophrénie, ce qui suggère que d'autres explications sont nécessaires pour expliquer cette divergence (Poulin et al., 2002).

2.3. Symptômes d'hypersomnie

Contrairement aux patients ne recevant pas de traitement pharmacologique qui montrent une diminution du temps total en sommeil au laboratoire comparativement aux adultes sains, les personnes atteintes de schizophrénie stables cliniquement sous traitements pharmacologiques rapportent au questionnaire une augmentation du temps passé au lit, se couchent plus tôt, se lèvent plus tard et font plus de siestes comparativement aux participants sains. Ces résultats confirment les hypothèses de départ et montrent une augmentation de la tendance absolue à dormir sur l'ensemble d'un cycle de 24h chez les patients stables cliniquement sous traitements pharmacologiques. Cependant, il est possible que l'augmentation du temps passé au lit n'implique pas nécessairement une période de sommeil chez les patients, ces derniers agissant peut-être ainsi pour s'isoler socialement et sensoriellement (Godbout, 2009). Néanmoins, il reste tout aussi possible que ces

observations suggèrent un état d'hypovigilance diurne manifesté par des symptômes d'hypersomnie.

Les résultats de l'étude par questionnaire montrent aussi que les femmes se couchent plus tôt que les hommes. Cette observation a aussi été effectuée dans divers sondages sur les habitudes de sommeil dans la population générale (Hurst, 2008). Cela pourrait refléter l'augmentation de la propension au sommeil chez les femmes (Krishnan, 2006; Leibenluft, 1993). Étant donné que le groupe de patients de l'étude par questionnaire comporte proportionnellement plus d'hommes que le groupe de participants sains et que le groupe de patients rapporte dans l'ensemble se coucher plus tôt que les contrôles, l'effet du sexe ne peut expliquer les différences observées entre les patients et les contrôles au niveau de l'heure de coucher. Les résultats montrent donc que le sexe n'est pas une variable significative dans la détermination des habitudes de sommeil chez les personnes atteintes de schizophrénie.

2.4. Anomalies du sommeil lent

Dans la méta-analyse, les patients jamais traités montrent une diminution de la durée du stade 2 comparativement aux groupes de participants sains, ce qui appuie la proposition suggérant des dysfonctions au niveau des mécanismes de consolidation du sommeil lent, peut-être reliées à un état d'hypervigilance nocturne. Cependant, la méta-analyse n'a pas montré de différences entre les groupes de personnes atteintes de schizophrénie et les groupes de participants sains au niveau du SLP, ce qui contredit l'hypothèse de la présente thèse qui prédisait une diminution du SLP dans la schizophrénie. Il est à noter que 33% (4/12) des études incluses dans la méta-analyse montrent une diminution du stade 4 chez les groupes de patients atteints de schizophrénie. Des autres études publiées après la méta-analyse, 2/3 ont montré une diminution du SLP chez des patients atteints de schizophrénie ne recevant pas de médication (Salin-Pascual et al., 2004; Yang et Winkelmann et al., 2006). Il est possible que l'analyse macroscopique effectuée en polysomnographie soit responsable de faux négatifs au niveau du SLP. En effet, plusieurs

chercheurs ont montré une diminution des ondes EEG lentes mesurées quantitativement alors qu'une diminution du sommeil lent profond n'était pas observable visuellement dans la schizophrénie (Ganguli et al., 1987; Keshavan et al., 1998).

2.5. Anomalies du sommeil paradoxal

Aucune anomalie du SP n'a été trouvée dans la méta-analyse. Au niveau du délai d'apparition du SP, peu importe la définition utilisée, les différences n'étaient pas significatives, ce qui contredit l'hypothèse de départ formulée dans la présente thèse prédisant un plus court délai d'apparition du SP dans la schizophrénie. Cependant, il est à noter que 50% (10/20) des études incluses dans la méta-analyse montrent une réduction du délai d'apparition du SP chez les personnes atteintes de schizophrénie comparativement aux participants sains. Des études publiées après la méta-analyse, 1/3 a montré une réduction du délai d'apparition du SP chez des patients atteints de schizophrénie ne recevant pas de traitement pharmacologique (Salin-Pascual et al., 2004). Tel que suggéré dans certaines études sur la narcolepsie, un court délai d'apparition du sommeil paradoxal pourrait représenter une dysfonction du mécanisme d'alternance SL-SP, induisant une dysrégulation des états de vigilance (Khatami et al., 2008).

Le petit nombre de femmes dans la plupart des études incluses dans la méta-analyse (75% des sujets sont des hommes) pourrait aussi expliquer la variabilité entre les études au niveau du délai d'apparition du SP. En effet, une corrélation significative entre le délai d'apparition du SP et un mauvais pronostic a été observée chez les femmes atteintes de schizophrénie, mais pas chez les hommes atteints de schizophrénie (Goldman et al., 1996). Malheureusement, il n'a pas été possible d'étudier l'effet du sexe des participants sur les variables du sommeil dans la présente méta-analyse.

3. Explications proposées

Il est à noter qu'il ne s'agit pas ici de comorbidité diagnostique suggérant la présence d'un trouble de sommeil tel que l'insomnie ou l'hypersomnie dans la

schizophrénie puisque ces diagnostics doivent être appuyés d'une plainte de la part du patient et doivent causer un dysfonctionnement social significatif. Les personnes atteintes de schizophrénie ne se plaignent généralement pas spontanément de leurs difficultés de sommeil et ce, peut-être parce qu'elles s'en soucient peu relativement à d'autres problèmes ou peut-être que les conséquences sur leurs responsabilités diurnes sont minimales. Il s'agit ici davantage de la présence de signes et symptômes et non directement d'une comorbidité diagnostique.

Il existe plusieurs possibilités pour expliquer la présence simultanée de signes et de symptômes d'insomnie initiale et de maintien reflétant un état d'hypervigilance et des symptômes d'hypersomnie reflétant un état d'hypovigilance. Premièrement, ces signes et symptômes liés au sommeil pourraient être secondaires aux traitements pharmacologiques. Deuxièmement, l'état clinique des patients, les comorbidités psychiatriques et médicales ainsi que les effets secondaires des traitements pharmacologiques peuvent aussi avoir un impact important sur le sommeil. Troisièmement, l'hygiène du sommeil pourrait aussi induire ces désordres du sommeil chez les personnes atteintes de schizophrénie. Enfin, ces désordres du sommeil peuvent refléter des anomalies au niveau des rythmes circadiens.

3.1. Effets des traitements pharmacologiques

3.1.1. Effets des traitements pharmacologiques sur l'insomnie initiale

Il semble que le statut pharmacologique des patients ait peu d'impact sur les signes et symptômes d'insomnie initiale. Certains traitements antipsychotiques sont connus pour réduire le délai d'endormissement, mais rarement à des valeurs normales, ce qui suggère que les antipsychotiques actuels pourraient ne pas agir directement sur le mécanisme neurophysiologique relié à l'état d'hypervigilance dans la schizophrénie (Monti et Monti, 2004). Un antipsychotique qui agirait peut-être plus directement sur le mécanisme d'hypervigilance est la quetiapine, souvent administrée en remplacement des benzodiazepines pour diminuer le délai d'endormissement jusqu'à parfois des valeurs

normales (Keshavan et al., 2006). Ainsi, il est possible que la quetiapine ait un effet plus direct sur le mécanisme d'hypervigilance dans la schizophrénie, peut-être par ses effets sur les récepteurs histaminiques (Baune, 2008). D'autres études sur les effets de la quetiapine sur le sommeil subjectif et objectif des patients atteints de schizophrénie seraient nécessaires afin de mieux comprendre l'efficacité cliniquement apparente de cette molécule sur le délai d'endormissement.

Les anticholinergiques, les benzodiazepines et certains antidépresseurs (tels l'amitryptiline, un tricycliques sédatifs, et la mirtazapine, un tétracyclique) peuvent aussi réduire le délai d'endormissement lorsque pris au coucher (DeMartinis et Winokur, 2007). D'autres types d'antidépresseurs (tel que la désipramine, un tricyclique activateur, et la fluoxétine, un inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine, ISRS) augmentent le délai d'endormissement (DeMartinis et Winokur, 2007; Hajak et al., 2001; Nowell et al., 1999; Reimann et al., 2002). Des analyses préliminaires ont montré que les patients atteints de schizophrénie stables cliniquement sous traitements pharmacologiques recevant aussi un traitement anticholinergique (n=68) rapportaient sur questionnaire une réduction du délai d'endormissement comparativement aux patients ne recevant pas ce traitement (n=67) (28 minutes Vs 44 minutes respectivement, $p < .01$). Dans cette étude préliminaire, ni les patients traités aussi avec des benzodiazepines (seulement 17 sur 56 avaient une posologie au coucher), ni ceux traités aussi avec des antidépresseurs (n=30) ne montraient de différence au niveau du délai d'endormissement comparativement aux patients ne recevant pas ces médications (Poulin et al., 2004). Ces résultats suggèrent qu'une inhibition cholinergique serait efficace pour diminuer un état d'hypervigilance responsable des symptômes et signes d'insomnie initiale dans la schizophrénie.

3.1.2. Effets des traitements pharmacologiques sur l'insomnie de maintien

Les traitements pharmacologiques utilisés dans la schizophrénie semblent par contre être efficaces pour soulager les symptômes d'insomnie de maintien. En effet, la méta-analyse des études polysomnographiques montre que les patients ne recevant pas de

traitement pharmacologique ont une diminution de l'efficacité du sommeil, une augmentation du nombre d'éveils et une diminution du temps total en sommeil comparativement aux groupes de participants sains. Les patients jamais traités seulement montrent aussi une augmentation du nombre d'éveils indépendamment de la définition de la latence de sommeil utilisée. Même si certains patients insatisfaits de leur sommeil rapportent au questionnaire une diminution de l'efficacité du sommeil et une augmentation des éveils, les patients stables cliniquement sous traitements pharmacologiques qui se disent satisfaits de leur sommeil rapportent au questionnaire une efficacité du sommeil et un nombre d'éveils comparables aux participants sains. Ce qui montre qu'un traitement pharmacologique efficace peut normaliser les mécanismes de maintien du sommeil chez les personnes atteintes de schizophrénie.

Ces résultats suggèrent la présence d'un état d'hypervigilance nocturne efficacement soulagé par les traitements pharmacologiques chez la plupart des personnes atteintes de schizophrénie. Il est possible que les traitements pharmacologiques permettent ainsi au cerveau d'atteindre un état d'hypovigilance nocturne suffisant pour maintenir le sommeil de façon satisfaisante au niveau subjectif.

La diminution du sommeil lent profond observé par certaines études polysomnographiques dans la schizophrénie pourrait représenter cette dysfonction du mécanisme d'hypovigilance nocturne. Cette dysfonction, peut-être reliée à une hypoactivité sérotoninergique (van Kammen et al., 1988), serait efficacement traitée par certains traitements pharmacologiques. Par exemple, l'olanzapine, un antipsychotique de seconde génération qui agit particulièrement au niveau de la sérotonine, certains antidépresseurs, tels que l'amitryptiline et le trazodone, ainsi que la plupart des stabilisateurs de l'humeur sont tous des molécules qui induisent une augmentation du sommeil lent profond et une amélioration de l'efficacité du sommeil (DeMartinis et Winokur, 2007; Salin-Pasqual et al., 2004).

3.1.3. Effets des traitements pharmacologiques sur l'hypersomnie

Contrairement aux patients ne recevant pas de médication qui montrent une diminution du temps total en sommeil comparativement aux participants sains, les patients atteints de schizophrénie stables cliniquement sous traitements pharmacologiques rapportent au questionnaire une augmentation du temps total en sommeil, du temps passé au lit et de la fréquence des siestes comparativement aux participants sains. Il est probable que certains traitements pharmacologiques contribuant à un état d'hypovigilance soient en grande partie responsable des symptômes d'hypersomnie rapportés au questionnaire par les personnes atteintes de schizophrénie.

Plus précisément, une étude préliminaire a montré que les patients recevant des antipsychotiques de seconde génération passent plus de temps au lit, mais rapportent faire moins de siestes que les patients traités avec des antipsychotiques de première génération (Poulin et al., 2004). Ces résultats suggèrent que les antipsychotiques qui agissent sur les récepteurs sérotoninergiques diminuent la vigilance nocturne tout en favorisant une augmentation de la vigilance diurne. D'un autre côté, certains traitements adjuvants, tels que les anticholinergiques et les benzodiazepines diminuent la vigilance diurne lorsque prit pendant la journée (Stahl, 2008).

3.2. Influence de l'état clinique des patients sur le sommeil

Il est parfois difficile de distinguer les effets des traitements pharmacologiques de l'effet de la stabilité ou de l'instabilité de l'état clinique des patients sur le sommeil.

Par exemple, Tandon et al. (1992) ont montré que la durée de l'arrêt de traitement avait un impact sur le SP : les patients en arrêt de traitement depuis 2 – 4 semaines avaient un plus court délai d'apparition du SP et une augmentation du pourcentage de SP comparativement aux patients en arrêt de traitement depuis plus de 4 semaines. Il est possible que cet effet soit relié à l'état clinique plus instable des patients en arrêt de traitement aigu (Neylan et al., 1992; Nofzinger et al., 1993). L'effet hypovigilant des

traitements pharmacologiques étant alors retiré, un état d'hypervigilance rebond pourrait alors induire une instabilité dans l'état clinique de la personnes atteinte de schizophrénie et un court délai d'apparition du SP. Un autre exemple est la diminution du temps total de sommeil et de l'efficacité du sommeil observés dans la méta-analyse chez les patients non traités comparativement aux groupes de participants sains qui sont plus importantes chez les patients en arrêt de traitement aigu, probablement plus instables cliniquement.

Afin de préciser l'effet de l'état clinique des patients sur le sommeil, des études chez des patients jamais traités sont très utiles. Cependant, la méta-analyse montre qu'il existe toujours une grande variabilité entre les observations effectuées dans les cinq études qui ont évalué la polysomnographie chez des patients atteints de schizophrénie jamais traités pharmacologiquement (Ganguli et al., 1985; Jus et al., 1973; Lauer et al., 1997; Poulin et al., 203; Tandon et al., 1992). Il est possible que la durée et la sévérité de la maladie ainsi que le sous-type de schizophrénie expliquent ces divergences entre les études, cependant, le manque d'informations fournies par les études empêchait d'effectuer des analyses à l'aide de ces variables modératrices dans la méta-analyse. Il est reconnu que l'organisation du sommeil dans la schizophrénie est influencée par les sous-types diagnostiques, mais la plupart des études incluent une grande variété de sous-types dans les groupes de patients (van Kammen et al., 1998). Pour ces raisons, il est recommandé que les études futures sur le sommeil dans la schizophrénie présentent clairement les sous-types, la durée et la sévérité de la maladie ainsi que les scores totaux et sous-totaux au PANSS ou au BPRS.

Il est aussi parfois difficile de distinguer les effets des comorbidités psychiatriques de ceux des traitements pharmacologiques adjuvants sur le sommeil. Par exemple, des résultats préliminaires ont montré que, comparativement aux patients ne recevant pas ce type de traitement, les patients traités avec des antidépresseurs étaient moins satisfaits de leur sommeil et rapportaient plus d'éveils nocturnes, deux symptômes d'insomnie présents dans la dépression avant l'initiation du traitement pharmcologique (Poulin et al., 2004).

Enfin, les effets secondaires des traitements pharmacologiques ainsi que certaines comorbidités médicales peuvent aussi avoir des effets sur le sommeil des personnes atteintes de schizophrénie. Les antipsychotiques induisent souvent des effets secondaires extrapyramidaux qui peuvent avoir un impact sur le sommeil (Thaker et al., 1989). Il est aussi bien connu en clinique qu'un traitement à long terme avec des antipsychotiques de seconde génération induit souvent une prise de poids significative et que l'index de masse corporelle est reliée au syndrome d'apnée du sommeil qui conduit à l'hypovigilance diurne (Winkelman, 2001). Ces comorbidités et effets secondaires des traitements pharmacologiques pourraient aussi expliquer l'hypersomnie observée chez les patients stables cliniquement.

3.3. Hygiène du sommeil sous optimale

Une autre comorbidité très souvent observée chez les personnes atteintes de schizophrénie est la dépendance à certaines substances psychostimulantes, telles que la nicotine et la caféine, deux substances qui permettent peut-être aux patients atteints de schizophrénie de combattre l'hypovigilance diurne (Hughes et al., 1998). La consommation de caféine et de nicotine peut par contre avoir des effets délétères sur le sommeil en induisant un état d'hypervigilance qui perturberait les mécanismes d'initiation et de maintien du sommeil. La consommation de caféine et le tabagisme sont inclus dans une hygiène de sommeil inadéquate selon la classification internationale des troubles du sommeil (*American Sleep Disorders Association, 1995*).

Une hygiène de sommeil inadéquate implique aussi des siestes trop fréquentes et de trop longues périodes de temps passées au lit en dehors de la période de sommeil. Il a été proposé que ces comportements de sommeil seraient reliés à une augmentation du délai d'endormissement, ce qui pourraient expliquer la présence simultanée de symptômes d'insomnie initiale et d'hypersomnie chez les patients de l'étude par questionnaire (Werth et al., 1996).

Il est aussi probable que les patients atteints de schizophrénie présentent des symptômes d'hypersomnie (augmentation du temps passé au lit et du nombre de siestes) en conséquence d'un manque de sommeil relié à une difficulté d'endormissement. L'état d'hypovigilance diurne serait une conséquence d'un manque de sommeil causé par un état d'hypervigilance vespéral. Cette explication est toutefois peu probable puisque les patients rapportent se sentir aussi reposés que les participants sains au matin laissant peu de raisons pour la récupération en journée.

L'augmentation de la période absolue de sommeil chez les patients pourrait aussi être reliée à une diminution du temps total passé en sommeil pendant la semaine chez les adultes sains en conséquence des activités diurnes quotidiennes, tel que le travail. Cette possibilité est supportée par l'augmentation de l'utilisation du réveil-matin chez les participants contrôles comparativement aux patients. Cette possibilité est aussi appuyée par un plus grand écart entre les heures de lever la semaine et la fin de semaine chez les participants sains comparativement aux patients, suggérant un rebond de sommeil pendant la fin de semaine chez les contrôles. Cependant, les patients présentent aussi une augmentation du temps passé au lit et une augmentation du nombre de siestes la fin de semaine comparativement aux contrôles, ce qui suggère que le travail en semaine n'est pas suffisant pour expliquer les différences observées entre les groupes. Les obligations familiales et les loisirs de fin de semaine peuvent par contre expliquer, en partie, l'écart entre les patients et les contrôles sur les heures de sommeil la fin de semaine, les contrôles ayant peut-être plus d'obligations familiales et de loisirs que les patients. Plusieurs sondages ont en effet montré que le travail et les loisirs sont des facteurs important expliquant une certaine privation du sommeil dans la population générale (Basner et al., 2007; Hale et al., 2005; Hurst et al., 2008). Ainsi, il est possible que l'hypersomnie suspectée chez les patients soit amplifiée par une certaine privation de sommeil chez les contrôles. L'étude par questionnaire a montré que chez les adultes sains seulement, l'insatisfaction quant au sommeil est reliée à un plus court temps passé au lit la semaine,

suggérant une privation de repos au lit la semaine chez certains individus de la population normale.

Pour favoriser une augmentation de la vigilance diurne chez les patients atteints de schizophrénie stables cliniquement sous traitements pharmacologiques, des interventions sociales augmentant les activités quotidiennes telles que le travail et les loisirs pourraient favoriser une meilleure vigilance diurne chez les patients. Inversement, il est possible qu'un excès d'activités diurnes privent les adultes sains d'un sommeil bénéfique pour le cerveau.

Des recommandations sur l'hygiène de sommeil pourraient être proposées aux personnes atteintes de schizophrénie qui se disent insatisfaites de leur sommeil. Cependant, Il est généralement proposé que les facteurs d'hygiène de sommeil contribuent aux symptômes d'insomnie sans en être directement responsables et les études n'ont pas démontré de relation consistante entre l'hygiène de sommeil et les symptômes d'insomnie (Spielman et al., 1987; Stepanski et Wyatt, 2003). Pour ces raisons, il est fort probable que l'hygiène du sommeil ne soit pas suffisante pour expliquer l'association entre l'insomnie initiale et l'hypersomnie chez les patients de l'étude par questionnaire.

3.4. Désordres circadiens

La présence simultanée de symptômes d'insomnie initiale et d'hypersomnie chez les personnes atteintes de schizophrénie cliniquement stables sous traitements pharmacologiques peut être expliquée par des désordres circadiens. Plusieurs études ont montré une diminution de l'amplitude circadienne et une désorganisation de la rythmicité menant à une diminution de la consolidation du sommeil et de l'éveil dans la schizophrénie (Boivin et al., 2000; Haug et al., 2000; Martin et al., 2001; 2005; Wirz-Justice et al., 1997; 2004). Les désordres de rythmicité impliquent un délai de phase alors que la diminution de l'amplitude circadienne implique une diminution de la vigilance diurne et une augmentation de la vigilance nocturne (Boivin et al., 2000; Wirz-Justice et al., 2004). Des interventions cliniques chronobiologiques visant à stabiliser les rythmes circadiens pourraient être utiles comme adjuvant au traitement des personnes atteintes de

schizophrénie, comme cela a été montré utile chez les personnes atteintes d'un trouble bipolaire (Frank et al., 2006).

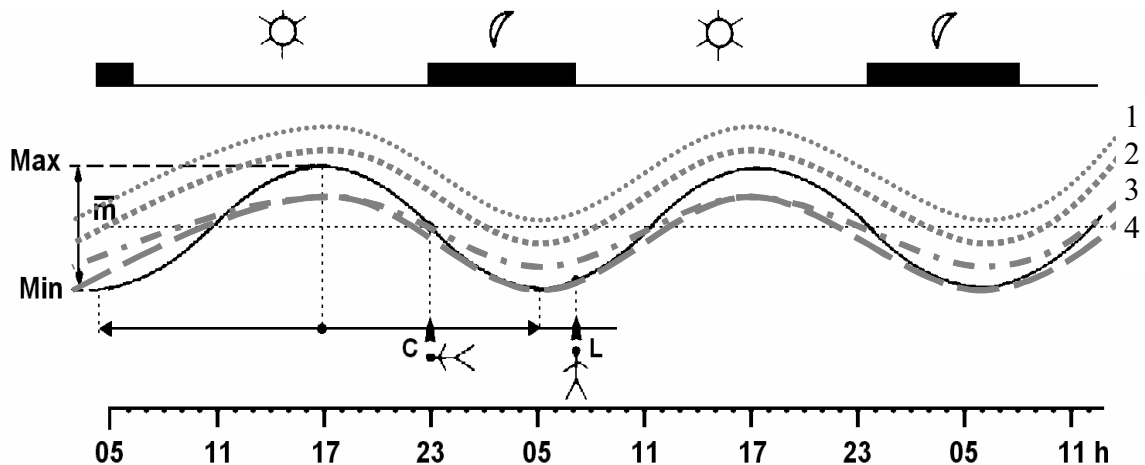
L'horloge circadienne implique l'hypothalamus antérieur, associé à l'endormissement et au sommeil, et l'hypothalamus postérieur, associé à l'éveil (von Economo, 1918). L'hypothalamus postérieur, avec le noyau tubéro-mamillaire, exerce une activité histaminique tonique pendant l'éveil qui diminue pendant le sommeil. L'hypothalamus antérieur, avec les noyaux suprachiasmatiques dorsaux, régule l'initiation et le maintien du sommeil à l'aide de la mélatonine, un métabolite de la sérotonine sécrété par l'hypophyse. Le pic de mélatonine est nocturne et une diminution de la concentration nocturne de mélatonine a été associée à des symptômes d'insomnie (Attenburrow et al., 1996). Dans la schizophrénie, le pic nocturne de mélatonine est diminué, même chez les patients stables cliniquement sous traitements pharmacologiques, suggérant une hypofonction de l'hypothalamus antérieur (Monteleone et al., 1997; Robinson et al., 1991). Une étude récente a montré une amélioration des symptômes d'insomnie initiale, de maintien et d'hypersomnie chez les personnes atteintes de schizophrénie recevant la mélatonine en traitement adjuvant (Suresh Kumar et al., 2007). Ces observations appuient la possibilité de la présence d'un désordre circadien dans la schizophrénie.

Dans la méta-analyse, les personnes atteintes de schizophrénie ne recevant pas de traitement pharmacologique montrent des signes d'insomnie initiale et de maintien, suggérant une hypofonction de l'hypothalamus antérieur. Comparativement aux patients jamais traités ou en arrêt chronique de traitement, les désordres du sommeil étaient plus importants chez les patients en arrêt aigu de traitement probablement en lien avec une augmentation de l'instabilité clinique et un état d'hypervigilance diurne. Ainsi, chez les patients ne recevant pas de traitement pharmacologique, en plus d'une amplitude circadienne diminuée, la vigilance resterait augmentée sur 24h et ce d'avantage chez les patients instables cliniquement (voir Figure 1 à la page suivante pour un schéma de cette interprétation).

Dans l'étude par questionnaire, les patients insatisfaits de leur sommeil rapportent des symptômes d'insomnie initiale et de maintien alors que les patients satisfaits de leur sommeil ne rapportent pas de difficultés de maintien du sommeil, mais tous rapportent des symptômes d'hypersomnie diurne. Ces résultats suggèrent que les patients stables cliniquement sous traitements pharmacologiques ont aussi une diminution de l'amplitude circadienne, soit une diminution de la vigilance diurne associée à une augmentation de la vigilance nocturne seulement chez les patients insatisfaits de leur sommeil, les patients satisfaits rapportant une vigilance nocturne normale (voir Figure 1 à la page suivante).

Il semble que cet état d'hypovigilance diurne observés chez les patients stables cliniquement sous traitements pharmacologiques soit parfois traitée par certains antipsychotiques de seconde génération. Des études ont montré que les patients traités avec des antipsychotiques de première génération avaient des troubles circadiens et que le remplacement par des antipsychotiques de seconde génération améliorait les rythmes circadiens (Aylon et al., 2002; Wirz-Justice et al., 1997; 2004). Il est possible que l'activité des antipsychotiques de seconde génération sur les récepteurs sérotoninergiques ait une influence bénéfique sur la fonction de l'hypothalamus antérieur puisque les patients traités avec ces médicaments rapportent au questionnaire une meilleure consolidation des rythmes veille-sommeil (augmentation du temps passé au lit et diminution des siestes) comparativement aux patients traités avec des antipsychotiques de première génération (Poulin et al., 2004). Aussi, il est possible que l'efficacité de la quetiapine pour réduire le délai d'endormissement soit reliée à son activité sur les récepteurs histaminiques de l'hypothalamus postérieur.

Figure 1. Shéma hypothétique représentant les variations possibles de l'amplitude circadienne (variation entre la de profondeur du sommeil et la qualité de l'éveil) sur 24h dans la population normale (ligne noire pleine) et chez les personnes atteintes de schizophrénie (lignes grises pointillées).



Note : Shéma hypothétique tiré de l'interprétation des résultats sur le sommeil subjectif et objectif observés dans les deux premières études de la présente thèse conçu pour illustrer l'explication suggérant la présence de troubles circadiens dans la schizophrénie. La ligne noire pleine représente la variation de l'amplitude circadienne (variation entre la profondeur du sommeil et la qualité de l'éveil) chez la population normale d'adultes en santé : C = heure de coucher (environ 23h), L = heure de lever (environ 7h). Les lignes grises pointillées représentent les personnes atteintes de schizophrénie : 1) en arrêt de traitement pharmacologique depuis moins de 2 semaines, 2) ne recevant pas de traitement pharmacologique depuis plus de 2 semaines ou jamais traitées, 3) cliniquement stables sous traitements pharmacologiques, mais insatisfaites de leur sommeil, 4) cliniquement stables sous traitements pharmacologiques et satisfaites de leur sommeil. Les désordres de rythmicité circadienne (ex : délai de phase) pouvant être présents dans la schizophrénie ne sont pas représentés dans ce shéma.

L'augmentation de la vigilance nocturne pourrait aussi être le reflet de l'hyperactivation du mécanisme de vigilance pontin, responsable de favoriser l'éveil et le SP. Cinquante pourcent des études incluses dans la méta-analyse ont montré une diminution du délai d'apparition du SP chez les personnes atteintes de schizophrénie alors que la méta-analyse générale a montré que les études polysomnographiques dans la schizophrénie n'observent pas d'anomalies au niveau de la durée du sommeil paradoxal. L'étude sur la micro-structure du sommeil paradoxal a permis de mieux caractériser le SP dans la schizophrénie.

4. La micro-structure du sommeil paradoxal dans la schizophrénie

Les résultats de l'étude sur l'analyse spectrale de l'EEG du SP montre que, comparativement à des participants sains, les personnes en premier-épisode de schizophrénie jamais traitées pharmacologiquement ont une diminution de l'amplitude spectrale alpha relative dans les régions frontale, centrale et temporale, ce qui confirme l'hypothèse de la présente thèse et est cohérente avec les observations des études précédentes (Clementz et al., 1994; Etevenon et al., 1979; Fenton et al., 1980; Giannitrapani et Kayton, 1974; Itil et al., 1974; John et al., 1994; Karson et al., 1980; Kemali et al., 1980; Koukkou et al., 1995; Locatelli et al., 1993; Miyauchi et al., 1990; Mukundan et al., 1986; Omori et al., 1992; 1997; Schellenberg et Schwartz, 1993; Stevens et Livermore, 1982; Sponheim et al., 1994; 1997; 2000; Wada et al., 1994). Les résultats montrent aussi des corrélations entre l'activité alpha absolue et les symptômes de la schizophrénie, ce qui confirme aussi l'hypothèse de départ. L'activité alpha absolue est positivement corrélée aux symptômes négatifs dans les régions frontales, centrales et temporales et négativement corrélée aux symptômes positifs dans la région occipitale. Ces résultats ont été observés dans des études précédentes et cette dissociation entre les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie a déjà été exposée (Etevenon et al., 1979; Harris et al., 2001; Miyauchi et al., 1996; Sponheim et al., 2000; Tandon et al., 1992). Les études futures devraient utiliser les échelles cliniques PANSS et SANS/SAPS

afin de mieux décrire ces résultats puisque certains scores à ces échelles sont validés et corrélés à l'imagerie cérébrale et aux fonctions cognitives (Liddle, 1987).

Les résultats montrent aussi une augmentation de l'amplitude spectrale relative bêta2 dans la région occipitale pendant le SP, ce qui confirme aussi l'hypothèse formulée dans la présente thèse et répliquent les résultats observés par Tekell et al. (2005). L'augmentation de l'activité bêta2 en SP réplique aussi les résultats obtenus dans les études d'EEG d'éveil, particulièrement les études évaluant les patients en premier épisode de schizophrénie jamais traités (Galderisi et al., 1991; Kemali et al., 1992; Lifshitz et al., 1987; Merlo et al., 1998; Miyauchi et al., 1990; Morihisa et al., 1983; Mukundan, 1986; Pascual-Marqui et al., 1999; Ramos et al., 2001; Williamson et Kaye, 1989).

Contrairement à l'hypothèse formulée dans la présente thèse, la présente étude ne montre pas de différence au niveau des activités delta et thêta chez les personnes en premier épisode de schizophrénie comparativement aux participants sains. Ce résultat contredit les études sur l'EEG d'éveil montrant une augmentation de l'activité delta principalement dans les régions frontales (Boutros et al., 2008).

À cause des différences méthodologiques et des variables confondantes présentes dans les études sur l'EEG d'éveil, la diminution de l'activité alpha et l'augmentation de l'activité bêta2 sont observées tant en valeur absolue que relative et dans différentes régions corticales (Boutros et al., 2008).

4.1. Interprétation : modèle neurophysiopathologique de la schizophrénie

Dans l'étude sur l'analyse spectrale de l'EEG du SP, aucune différence significative entre les groupes n'a été observée pour les valeurs de voltage absolues des bandes de fréquences pour aucunes des nuits d'enregistrement, ce qui suggère que, dans la schizophrénie, la capacité absolue du cerveau à générer l'amplitude spectrale est normale. Par contre, des différences ont été observées au niveau des valeurs relatives des bandes de fréquence. D'une part, ces résultats montrent que dans la schizophrénie, l'énergie EEG est

anormalement distribuée entre les bandes de fréquence. D'autre part, les résultats obtenus montrent aussi que cet effet varie selon les régions corticales. La valeur relative de l'amplitude spectrale de chacune des bandes de fréquence ne dépend pas de la capacité du cerveau à générer la puissance du signal EEG, mais dépend du rapport de force exercé par le mécanisme spécifique de la bande de fréquence sur les autres mécanismes neurophysiologiques associés aux autres bandes de fréquences. Ces observations révèlent que des dysfonctionnements neurophysiologiques sont présents dans le cerveau des personnes atteintes de schizophrénie.

D'un côté, il a été suggéré que l'activité EEG bêta2 refléterait l'activation des neurones cholinergiques SP-On PPT/LDT (Merica et Blois, 1997; Merica et Fortude, 2004). D'un autre côté, il a été montré que l'activité EEG alpha était inhibée par l'activation cholinergique du système PPT/LDT sur les cellules thalamo-corticales (Steriade, 1990; Steriade et Deschênes, 1984). Ainsi, les résultats suggèrent que le mécanisme cholinergique générant la bande de fréquence bêta2 exercerait un rapport de force qui inhiberait le mécanisme thalamique oscillateur générant la bande de fréquence alpha.

Ce mécanisme pourrait être sous-jacent aux symptômes cliniques de la schizophrénie (Yeomans, 1995). En effet, les résultats des corrélations montrent que les symptômes positifs et négatifs tels que mesurés par le BPRS sont associés à l'activité alpha absolue, mais non relative, pendant le SP. Ce qui suggère que la capacité absolue du mécanisme thalamique oscillateur à générer l'amplitude spectrale alpha est associée aux symptômes cliniques de la schizophrénie : une diminution de l'amplitude spectrale alpha absolue est reliée à une augmentation des symptômes positifs dans les régions occipitales, mais à une diminution des symptômes négatifs dans les régions frontales, centrales et temporales. Ces corrélations suggèrent que la diminution de l'activité alpha est reliée à l'exacerbation clinique présente lors d'un épisode psychotique aigu. Cette proposition est supportée par des études précédentes montrant une diminution de la puissance spectrale

alpha chez les patients atteints de démence avec symptômes psychotiques, mais pas chez les patients sans symptômes psychotiques (Edwards-Lee et al., 2000).

Dans une étude précédente, il a été montré que les symptômes positifs de la schizophrénie étaient négativement corrélés au délai d'apparition du SP et il a été suggéré que le mécanisme SP-On pouvait être un des substrats neurophysiologiques des symptômes positifs (Poulin et al., 2003). Cependant, les présents résultats ne montrent pas de corrélation significative entre l'activité bêta2 et les symptômes positifs, ce qui suggère que les symptômes de la schizophrénie ne sont pas directement associés au mécanisme SP-On tel que suggéré précédemment, mais plutôt à un autre mécanisme thalamo-cortical tel que celui impliqué dans la genèse de l'activité EEG alpha.

4.2. Appuis au modèle neurophysiopathologique proposé

Un phénomène intéressant en faveur de la relation entre les mécanismes impliqués dans la genèse de l'EEG du SP et la schizophrénie sont les changements importants qui surviennent simultanément après la puberté pour le SP et la schizophrénie. En effet, il a été montré que les neurones cholinergiques PPT/LDT montraient un pic développemental (diminution de la surface morphologique et du fonctionnement) pendant l'adolescence chez le rat (Kobayachi et al., 2004). Ce qui suggère que les anomalies observées sur l'EEG du SP dans la schizophrénie pourraient refléter une pathophysiologie cholinergique dans l'aspect neurodéveloppemental de la schizophrénie. Des études post-mortem ont montré que le nombre de cellules dans les noyaux PPT/LDT était plus élevé chez certains patients atteints de schizophrénie, suggérant un arrêt dans le développement du système PPT/LDT (Garcia-Rill et al., 1995). Cette possibilité est supportée par l'étude de Koukkou et al. (2000) montrant que l'EEG d'éveil chez des adultes en premier-épisode de schizophrénie montrait des similitudes dans la bande alpha avec des enfants de 13 ans et dans la bande bêta avec des enfants de 11 ans. Chez des enfants psychotiques et chez des enfants à haut-risque de psychose, Itil et al. (1976) ont montré que l'EEG d'éveil était caractérisé par une augmentation de l'activité EEG bêta et une diminution de l'activité EEG alpha. La plupart

des études sur l'EEG d'éveil qui évaluaient spécifiquement des patients en premier-épisode de schizophrénie ont rapporté des résultats similaires (Merlo et al., 1998; Pascual-Marqui et al., 1999; Ramos et al., 2001). Ces observations suggèrent que le mécanisme cholinergique PPT/LDT serait commun au SP et à la schizophrénie puisque ces anomalies observées à l'EEG sont déjà présentes dans les premiers stades de la maladie et représenteraient peut-être même un signe prodromal.

4.3. Contribution des états de vigilance sur l'EEG quantifié

Le système PPT/LDT, avec le système cholinergique du prosencéphale basal, facilite aussi la désynchronisation pendant l'éveil en plus du SP (Datta et Siwek, 1997; Lee et al., 2005). Puisqu'une diminution de l'activité alpha relative et qu'une augmentation de l'activité bêta2 relative ont été observées tant en SP qu'à l'éveil dans la schizophrénie, ces anomalies semblent être indépendantes de l'état de vigilance (SP et éveil), ce qui élimine la possibilité que les sources de variabilité reliées à l'éveil (motivation, moment de la journée, etc.) soient des facteurs confondants.

Une anomalie observée sur l'EEG quantifié dans la schizophrénie qui semble dépendre de l'état de vigilance est l'augmentation de l'activité EEG delta, non observée sur l'EEG du SP, mais souvent observée dans les études sur l'EEG d'éveil (Fenton et al., 1980; Gattaz et al., 1992; Karson et al., 1988; Kemali et al., 1992; Miyauchi et al., 1996; Morihisa et al., 1983; Morstyn et al., 1983; Pascual-Marqui et al., 1999; Saletu et al., 1990). Cette augmentation de l'activité delta a été associée à l'hypofrontalité chez les personnes atteintes de schizophrénie (Karson et al., 1988). Il est possible qu'en SP, l'inhibition de la neurotransmission monoaminergique, incluant une inhibition de la relâche de sérotonine dans le cortex, induise une « hypofrontalité » en SP tant chez les participants sains que chez les patients atteints de schizophrénie, causant un niveau d'activité delta similaire dans les deux groupes en SP. Il est aussi possible que la grandeur de l'échantillon formant le groupe de patients empêche certains résultats d'atteindre un seuil significatif, ce qui pourrait expliquer l'absence de différence entre les patients et les participants sains au niveau de

l'activité delta. Pour cette raison, il serait important de répliquer les résultats du troisième article de la présente thèse à l'aide d'un plus grand échantillon de patients.

4.4. Influence de l'état clinique des patients sur l'EEG quantifié

Une autre possibilité pouvant expliquer l'absence d'augmentation de l'activité delta en SP chez les personnes atteintes de schizophrénie serait la spécificité de cette anomalie pour la phase chronique de la maladie (Fenton et al., 1980). En ce qui concerne l'activité EEG bêta, une augmentation de l'activité bêta1 dans les régions antérieures droites a été observée dans un rapport préliminaire sur un sous-groupe de patients relativement plus stables cliniquement que le groupe total présenté dans la troisième étude de la présente thèse (Poulin et al., 2000; 2001; 2003b). Ce qui suggère que la fréquence bêta2, plus rapide, serait plus spécifique à la phase aiguë de la schizophrénie (Fenton et al., 1980; Williamson et Mamelak, 1987). Il est cependant possible que la grandeur de l'échantillon puisse expliquer les différences entre les résultats préliminaires et les résultats finaux. Des études comparant l'EEG quantifié en SP des patients en phase aiguë à des patients en phase chronique sont nécessaires afin de déterminer l'influence de l'état clinique des patients sur l'activité delta et bêta en SP.

4.5. Influence de l'anxiété sur l'EEG quantifié

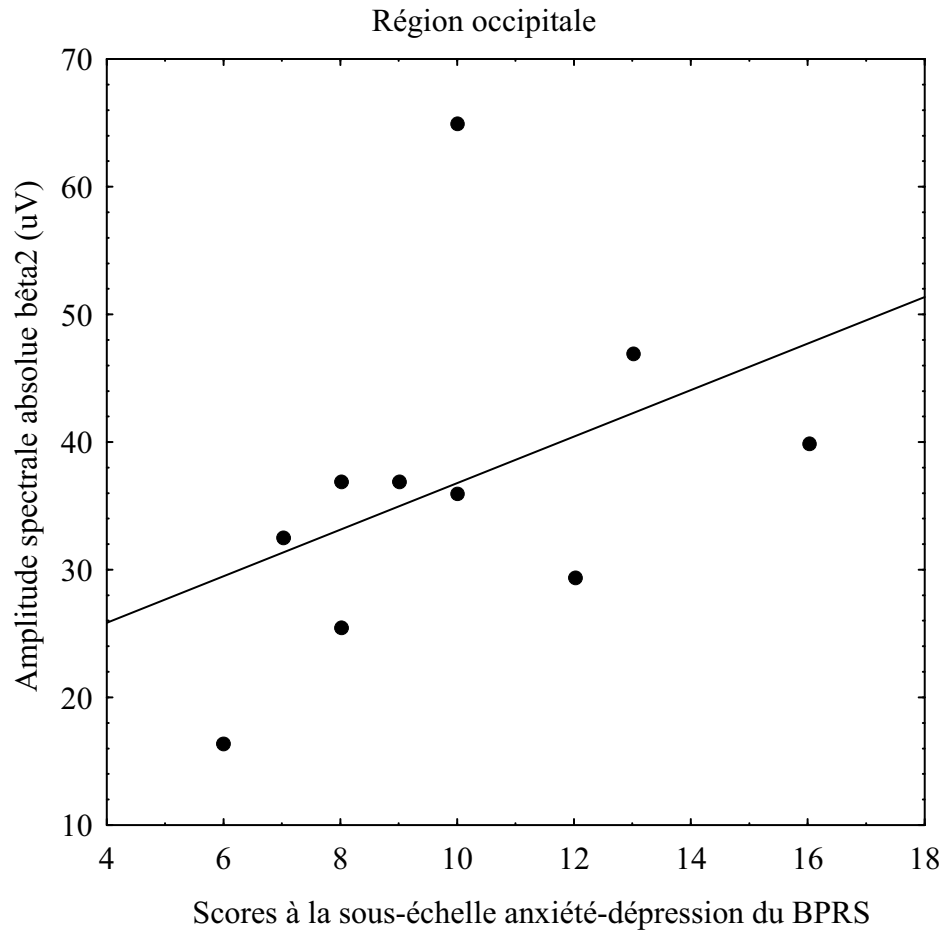
Les mécanismes neurophysiologiques normaux reliés au stress causé par le fait d'être dans un état psychotique aigu, et non directement un mécanisme pathophysiologique plus spécifique à la schizophrénie, pourraient aussi induire les anomalies observées à l'EEG en SP. Cette possibilité est davantage probable pour expliquer l'augmentation de l'activité bêta2 que pour expliquer la diminution de l'activité alpha puisque cette dernière observation est corrélée aux symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, contrairement à l'activité bêta2. Dans la littérature portant sur l'EEG quantifié du sommeil dans l'anxiété, l'insomnie et la dépression, l'activité bêta1 et bêta2 en sommeil lent et en SP ont été associées à un état d'hypervigilance (Armitage et al., 1995; Bastien et Bonnet, 2001; Buysse et al., 2008; Feige et al., 2007; Hall et al., 2000; 2007; Perlis et al., 2001;

Teckell et al., 2005). Une augmentation de l'activité bêta en SP a aussi été observée chez les personnes souffrant d'un trouble de stress post-traumatique, un syndrome incluant des symptômes de stress persistents (Woodward et al.; 2000).

Afin de vérifier si l'augmentation de l'activité bêta2 en SP observée chez les personnes en premier épisode de schizophrénie est reliée au stress d'être dans un épisode psychotique aigu, un test de corrélation de Spearman en analyse post-hoc a été effectué entre l'activité bêta2 et les scores à la sous-échelle anxiété-dépression du *BPRS* (incluant les items : préoccupation somatique, anxiété, sentiment de culpabilité et humeur dépressive) (Kopelowicz et al., 2008; Overall et Gorham, 1988). Les résultats ont montré une corrélation positive entre l'activité bêta2 absolue dans la région occipitale et les scores d'anxiété-dépression ($r = .63$, $p < .05$) (voir Figure 2 à la page suivante). Plus spécifiquement, une corrélation positive a été observée pour l'électrode occipitale droite ($r = .73$, $p < .02$), mais n'est pas significative pour l'électrode occipitale gauche ($r = .51$, $p < .13$). Aucune corrélation n'a été observée pour les autres régions corticales (résultats non publiés au moment du dépôt de la thèse).

Des études futures utilisant des échelles plus spécifiques pour la dépression et l'anxiété, telles que l'échelle de dépression de Calgary et l'échelle d'anxiété d'Hamilton, sont nécessaires afin appuyer ce résultat puisque l'échelle anxiété-dépression du *BPRS* n'est pas spécifique.

Figure 2. Corrélation entre l'activité absolue bêta2 en SP et les scores à la sous-échelle anxiété-dépression du BPRS dans la région occipitale chez 10 personnes en premier épisode de schizophrénie avant le début des traitements pharmacologiques.



Ce résultat suggère que l'augmentation de l'activité bêta2 absolue en SP ne partage pas un substrat neurophysiologique spécifique à la pathophysiologie de la schizophrénie. D'un côté, cette anomalie à l'EEG pourrait être le reflet électrophysiologique du stress relié au fait d'être dans un état psychotique aigu. D'un autre côté, cet état d'hypervigilance pourrait être un élément central de la pathophysiologie de la schizophrénie, comme il l'est pour d'autres troubles psychiatriques. En effet, une adaptation dysfonctionnelle aux situations stressantes a été suggérée comme insulte primaire dans la pathophysiologie conduisant à plusieurs troubles psychiatriques tels que le trouble d'anxiété généralisée, la dépression, le trouble bipolaire et la schizophrénie (Arborelius et al, 1999; Corcoran et al., 2003). D'ailleurs, cet état d'hypervigilance reflété par l'augmentation de l'activité EEG bêta2 associée aux symptômes d'anxiété-dépression dans la schizophrénie peut tout-de-même être relié à l'activation cholinergique des noyaux pontins PPT/LDT en SP puisque ces derniers sont aussi impliqués dans l'état d'éveil. Une suractivation cholinergique des mécanismes PPT/LDT représentée par l'augmentation de l'activité bêta2 reliée à l'anxiété pourrait alors aussi expliquer la présence d'un court délai d'apparition du SP dans la dépression (Kupfer et Ehlers, 1987).

5. Relation entre le délai d'endormissement et l'anxiété

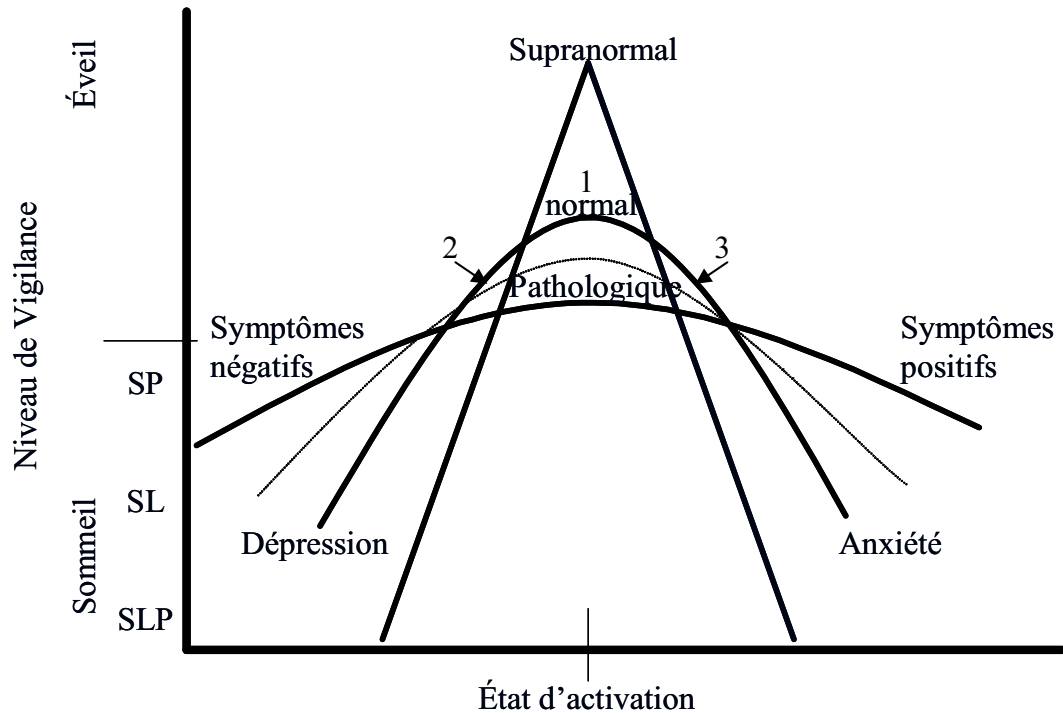
Finalement, il est possible que l'hypervigilance manifestée par des symptômes d'anxiété explique aussi l'augmentation du délai d'endormissement chez les personnes atteintes de schizophrénie. Afin de vérifier cette hypothèse, un test de corrélation de Spearman en analyse post-hoc a été effectué entre le délai d'endormissement et les symptômes d'anxiété-dépression chez 10 personnes en premier épisode de schizophrénie (résultats non publiés au moment du dépôt de la thèse). Les résultats de cette analyse ont montré une corrélation positive entre le délai d'endormissement et les symptômes d'anxiété-dépression chez les personnes en premier épisode de schizophrénie jamais traitées ($r=0.67$, $p<.03$). Cette observation appuie la suggestion qu'un état d'hypervigilance serait impliqué dans les difficultés d'endormissement dans la schizophrénie. Cet

suractivation des mécanismes de vigilance pourrait aussi expliquer l'augmentation du délai d'endormissement observée dans les troubles psychiatriques en général.

6. Intégration : relations entre les états de vigilance et les troubles psychiatriques

Ces derniers résultats poussent la présente analyse vers la possibilité que des dysfonctions des mécanismes de la vigilance puissent expliquer, en partie, l'ensemble des variations psychophysiologiques possibles, incluant les troubles psychiatriques, sur un spectre de la supranormalité à la psychopathologie sévère. En effet, des perturbations du sommeil, tantôt semblables, tantôt différentes de celles observées dans la schizophrénie, sont aussi observées chez les personnes relativement en bonne santé ainsi que dans les troubles anxieux, la dépression majeure et le trouble bipolaire (voir introduction). Il est suggéré au terme de la présente thèse que le spectre des états de vigilance serait relié aux états psychophysiologiques et physiopathologiques observés en psychiatrie (voir Figure 3 à la page suivante).

Figure 3. Relations entre les états de vigilance et les troubles psychiatriques.



Dans la Figure 3, la courbe identifiée « supranormal » représente un individu qui, dans un état d'éveil optimal, présente des processus d'attention et de concentration toujours performants, sans variation inutile, et qui, lors de la période de sommeil, présente une architecture de sommeil optimale permettant à l'ensemble des processus neurophysiologiques de profiter maximale des fonctions du sommeil. Un individu moyen se trouve généralement sur la courbe identifiée « normal » dont les extrêmes incluent l'anxiété, qui pourrait être considérée comme un état d'hyperactivation neurophysiologique, et la dépression, qui pourrait être considérée comme un état d'hypoactivation neurophysiologique. À noter que les termes anxiété et dépression sont utilisés en tant que symptômes et non en terme de diagnostics, limitant la comparaison directe avec les observations fournies dans la littérature qui se basent généralement sur les diagnostics. En se déplaçant sur la courbe « normal », un individu moyen peut passer d'un état favorable à la performance diurne (1, au centre) à un état d'hypovigilance (2,

déplacement vers la gauche) où l'individu peut se sentir somnolent. Dans cet état d'hypovigilance, l'individu peut décider, par exemple, de consommer un café pour revenir à un état plus fonctionnel (vers le centre). S'il consomme plusieurs cafés, il peut se déplacer vers un état d'hyperactivation neurophysiologique ou d'anxiété (3, déplacement vers la droite).

Chez les personnes atteintes de schizophrénie, les résultats de la présente thèse suggèrent que l'écart entre les niveaux de vigilance sont restreints, comme suggéré par la diminution de l'amplitude circadienne, empêchant ainsi des états d'éveil et de sommeil optimaux. Les traitements pharmacologiques permettent probablement de réduire un état d'hypervigilance exagéré et de ramener l'état d'activation neurophysiologique des patients vers le centre du spectre, mais ces traitements induisent souvent un déplacement vers la somnolence (vers la gauche du spectre).

La clozapine et l'olanzapine sont des candidats intéressants pour étudier les effets des traitements pharmacologiques de la schizophrénie sur les mécanismes de la vigilance puisque ces derniers semblent améliorer l'amplitude circadienne et augmenter le SLP et la performance cognitive (Cohrs, 2008; Harvey et al., 2000; Salin-Pascual, 1999). Les mécanismes sérotoninergiques de ces molécules ont été proposés pour expliquer leurs effets bénéfiques sur le SLP et l'amplitude circadienne et leurs mécanismes cholinergiques ont été proposés pour expliquer leurs effets bénéfiques sur la performance cognitive (Freedman et al., 2006; Salin-Pasqual et al., 2004).

D'autres molécules permettant d'améliorer les fonctions cognitives dans la schizophrénie, tels que les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et la nicotine, sont actuellement étudiées (Chouinard et al., 2007; 2008; Guillem et al., 2006; Harris et al., 2004). Il a été observé que la rivastigmine, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, et la nicotine, deux substances qui augmentent l'activité cholinergique, avaient un effet sur l'architecture du sommeil et sur l'activité EEG alpha en SP dans la schizophrénie (Poulin et al., 2004; 2005; 2007). Après un traitement avec la rivastigmine en adjuvant au traitement

pharmacologique antipsychotique, les patients atteints de schizophrénie montraient une augmentation des éveils nocturnes et de l'activité alpha ainsi qu'une diminution de l'activité delta, suggérant une activation cholinergique induisant un état d'hypervigilance et inhibant l'hyperpolarisation nécessaire à la genèse de l'activité delta (Poulin et al., 2004; 2005). Cet état d'hypervigilance relié à l'activation cholinergique est appuyé par les résultats montrant une augmentation du SP et une diminution du SLP chez les patients fumeurs stables cliniquement sous traitements pharmacologiques (Poulin et al., 2007). Chez ces patients, une corrélation positive entre l'activité alpha et les symptômes négatifs a aussi été observée, ce qui corrobore la corrélation observée chez les patients jamais traités dans le troisième article de la présente thèse et suggère l'implication de la neurotransmission cholinergique dans cette corrélation (Poulin et al., 2007). Ces deux substances (rivastigmine et nicotine) sont aussi associées à une amélioration de la vigilance diurne et de la performance cognitive, suggérant donc un effet bénéfique sur les mécanismes de la vigilance. Ces substances pourraient s'avérer être des traitements d'appoint utiles pour augmenter la vigilance diurne chez les patients stables cliniquement sous traitements pharmacologiques. Ainsi, des combinaisons de traitements favorisant un état d'hypovigilance nocturne idéal et un état de vigilance diurne optimale seraient probablement les plus efficaces pour traiter la schizophrénie tout en favorisant la qualité de vie des patients.

Conclusion

Cette thèse permet de conclure que les personnes atteintes de schizophrénie présentent des signes et symptômes d'insomnie initiale peu importe leur statut clinique ou pharmacologique. Ces personnes présentent aussi des signes et symptômes d'insomnie de maintien lorsqu'elle ne reçoivent pas de traitements pharmacologiques ou lorsqu'elles ne sont pas satisfaites de leur sommeil malgré les traitements pharmacologiques. Des symptômes d'hypersomnie sont présents chez les personnes sous traitements pharmacologiques. Il existe aussi chez les personnes atteintes de schizophrénie non traitées des anomalies du sommeil lent et du sommeil paradoxal mieux précisées à l'aide d'analyses quantifiées de l'EEG. Dans la présente thèse, les résultats sur l'analyse spectrale de l'EEG du sommeil paradoxal montrent que les personnes en premier épisode de schizophrénie jamais traitées ont des signes de dysfonctions des mécanismes thalamocorticaux, soit une diminution de l'activité alpha qui est reliée aux symptômes positifs et négatifs de la maladie et des signes d'hyperactivité des noyaux pontiques, soit une augmentation de l'activité bêta2 qui est reliée aux symptômes d'anxiété-dépression présents dans la maladie. Ces symptômes d'anxiété-dépression sont aussi associés aux signes d'insomnie initiale chez les personnes en premier épisode de schizophrénie jamais traitées.

L'interprétation suggérée dans cette thèse a permis d'intégrer les résultats obtenus sous l'idée que des dysfonctions au niveau des mécanismes de la vigilance seraient impliquées dans la physiopathologie de la schizophrénie. D'une part, un état d'hypervigilance vespéral et nocturne pourrait expliquer les signes et symptômes d'insomnie initiale et de maintien observés chez les patients traités et non traités. D'autre part, les symptômes d'hypersomnie observés chez les patients traités pourraient être expliqués par un état d'hypovigilance diurne. La faible variation entre les états de vigilance conduirait ainsi à une diminution de l'amplitude circadienne sur 24h. Ces états de vigilances pouvant être influencés par plusieurs facteurs, soit le statut clinique des patients, les divers traitements pharmacologiques et leurs effets secondaires, les comorbidités médicales et psychiatriques, la consommation de substances psychoactives comme la

caféine et la nicotine, l'hygiène de sommeil sous optimale, etc. La synthèse explicative tente de résumer globalement les résultats obtenus dans la présente thèse en situant les états de vigilance en fonction des états d'activation neurophysiologique tels que l'anxiété et la dépression ainsi que les symptômes positifs et négatifs, ces symptômes étant placés d'un bout à l'autre d'un spectre des états de vigilance centré sur le fonctionnement neurophysiologique normal. La schizophrénie étant une maladie des extrêmes dont la lésion développementale initiale impliquerait une hyperactivité des noyaux pontiques cholinergiques, probablement exacerbée par le stress, qui induirait une désorganisation des mécanismes thalamo-corticaux responsable des symptômes positifs et négatifs.

Plusieurs recherches sont encore nécessaires pour appuyer cette interprétation. Des études d'imageries visant à préciser la présence d'une lésion pontique chez les personnes en premier épisode ou en prodrome de schizophrénie jamais traitées seraient très utiles. Ces mêmes études pourraient tenter d'associer l'activité pontique et thalamique aux bandes de fréquences EEG obtenues par analyse spectrale en sommeil paradoxal ainsi qu'aux symptômes cliniques de la schizophrénie.

De façon plus globale, la présente thèse démontre que le sommeil et la schizophrénie partagent des mécanismes neurophysiologiques communs. Dans ce contexte, le sommeil pourrait être utilisé comme mesure objective dans l'évaluation clinique de la schizophrénie. La sévérité du dysfonctionnement neurophysiologique présent lors de l'apparition des symptômes ainsi que la réponse clinique aux traitements pharmacologiques pourraient être ainsi mesurés objectivement chez les personnes atteintes de schizophrénie ainsi que dans l'ensemble des troubles psychiatriques en général. Ces mesures objectives permettraient certainement de mieux cibler les objectifs thérapeutiques, tels que la durée de l'hospitalisation ainsi que le type et les doses de médicament administrés et favoriseraient probablement le rétablissement des personnes qui souffrent de troubles psychiatriques.

En conclusion, la présente thèse apporte une contribution importante à l'état des connaissances sur la schizophrénie. De nouveaux résultats sur le sommeil subjectif et une

synthèse des résultats sur le sommeil objectif sont présentés pour fournir un appui important à l'évaluation clinique des personnes atteintes de schizophrénie, tant au niveau de la sévérité de la maladie, de la réponse au traitement que de la rémission. En effet, le sommeil peut être utilisé en psychiatrie comme marqueur physiologique de l'intégrité du fonctionnement du cerveau. De nouveaux résultats sur l'EEG quantifié du SP permettent une interprétation innovatrice de la physiopathologie de la schizophrénie. Ce modèle suscite des idées de recherche originales et potentiellement prometteuses visant à mieux comprendre la physiopathologie de la schizophrénie. Finalement, la présente thèse propose une nouvelle approche clinique des troubles psychiatriques qui devrait s'appuyer sur des outils d'évaluation objectifs et sur une meilleure compréhension du fonctionnement neurophysiologique de l'être humain.

Bibliographie

- Abdi, H. Bonferroni and Sidak corrections for multiple comparisons, in N.J. Salkind (ed.): *Encyclopedia of Measurement and Statistics*. Thousand Oaks, CA: Sage, 2007. p.103-107.
- Alpert, K., Günther, W., Prichep, L.S., John, E.R., Brodie, J. Correlation of qEEG with PET in schizophrenia. *Neurophysiobiology*, 1998; 38(1): 50-56.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. (Text Revision)*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000. 943p.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition. (Revised)*, Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987. 567p.
- American Sleep Disorders Association, Diagnostic Classification Steering Committee *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, ICSID-R*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2005. 396p.
- Andreasen, N.C., Swayze, V.W. 2nd, Flaum, M., Yates, W.R., Arndt, S., McChesney, C. Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with computed tomographic scanning. Effects of gender, age, and stage of illness. *Archives of General Psychiatry*, 1990; 47(11):1008-1015.
- Angrist, B., Rotrosen, J., Gershon, S. Differential effects of amphetamine and neuroleptics on negative vs. positive symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 1980; 72(1):17-19.
- Arborelius, L., Owens, M.J., Plotsky, P.M., Nemeroff, C.B. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *Journal of Endocrinology*, 1999; 160(1):1-12.
- Armitage, R., Hoffmann, R., Fitch, T., Morel, C., Bonato, R. A comparison of period amplitude and power spectral analysis of sleep EEG in normal adults and depressed outpatients. *Psychiatry Research*, 1995; 56(3):245-256.

- Armitage, R. Microarchitectural findings in sleep EEG in depression: Diagnostic implications. *Biological Psychiatry*, 1995; 37(2):72-84.
- Armitage, R. The distribution of EEG frequencies in REM and NREM sleep stages in healthy young adults. *Sleep*, 1995; 18(5):334-341.
- Attenburrow, M.E., Dowling, B.A., Sharpley, A.L., Cowen, P.J. Case-control study of evening melatonin concentration in primary insomnia. *British Medical Journal*, 1996; 312(7041):1263-1264.
- Ayalon, L., Hermesh, H., Dagan, Y. Case study of circadian rhythm sleep disorder following haloperidol treatment: reversal by risperidone and melatonin. *Chronobiology International*, 2002; 19(5):947-959.
- Basner, M., Fomberstein, K.M., Razavi, F.M., Banks, S., William, J.H., Rosa, R.R., Dinges, D.F. American time use survey: sleep time and its relationship to waking activities. *Sleep*, 2007; 30(9):1085-1095.
- Bastien, C.H., Bonnet, M.H. Do increases in beta EEG activity uniquely reflect insomnia? A commentary on "Beta EEG activity and insomnia" (M. L. Perlis et al.). *Sleep Medical Reviews*, 2001; 5(5):375-377.
- Baune, B.T. New developments in the management of major depressive disorder and generalized anxiety disorder: role of quetiapine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2008; 4(6):1181-1191.
- Benca, R.M., Obermeyer, W.H., Thisted, R.A., Gillin, J.C. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Archives General Psychiatry*, 1992; 49(8):651-670.
- Benson, K.L., and Zarcone, V.P. Rapid eye movement sleep eye movements in schizophrenia and depression. *Archives of General Psychiatry*, 1993; 50(6):474-483.
- Benson, K.L., Zarcone, V.P. Schizophrenia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practices of Sleep Medicine. 4rd ed.* Philadelphia, Pa.: W.B. Saunders, 2005; pp.1327-1336.
- Benson, K.L., Faull, K.L., Zarcone, V.P., Jr. Evidence for the role of serotonin in the regulation of slow wave sleep in schizophrenia. *Sleep*, 1991; 14(2):133-139,

- Benson, K.L., Sullivan, E.V., Lim, K.O., Lauriello, V.P., Jr., Pfefferbaum, A. Slow wave sleep and computed tomographic measures of brain morphology in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 1996; 60(2-3):125-134.
- Beuger, M., van Kammen, D.P., Kelley, M.E., Yao, J. Dopamine turnover in schizophrenia before and after haloperidol withdrawal. CSF, plasma, and urine studies. *Neuropsychopharmacology*, 1996; 15(1):75-86.
- Bogerts, B., Ashtari, M., Degreef, G., Alvir, J.M., Bilder, R.M., Lieberman, J.A. Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Research*, 1990; 35(1):1-13.
- Boivin, D.B., Morisset, N.J., Lal, S. Abnormal circadian rhythm of sleep propensity in chronic schizophrenia. *Sleep*, 2000; 23(suppl.2):A362.
- Boutros, N.N., Arfken, C., Galderisi, S., Warrick, J., Pratt, G., Iacono, W. The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2008; 99(1-3):225-237.
- Buchsbaum, M.S., Someya, T., Teng, C.Y., Abel, L., Chin, S., Najafi, A., Haier, R.J., Wu, J., Bunney, W.E., Jr. PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 1996; 153(2):191-199.
- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., 3rd, Monk, T.H., Berman, S.R., Kupfer, D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 1989; 28(2):193-213.
- Buysse, D.J., Germain, A., Hall, M.L., Moul, D.E., Nofzinger, E.A., Begley, A., Ehlers, C.L., Thompson, W., Kupfer, D.J. EEG spectral analysis in primary insomnia: NREM period effects and sex differences. *Sleep*, 2008; 31(12):1673-82.
- Cacot, P., Tesolin, B., Sebban, C. Diurnal variations of EEG power in healthy adults. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1995; 94(5):305-312.
- Cantero, J.L., Atienza, M., Salas, R.M. Spectral features of EEG alpha activity in human REM sleep : Two variants with different functional roles? *Sleep*, 2000; 23(6):746-750.

- Caron, J., Lecomte, Y., Stip, E., Renaud, S. Predictors of quality of life in schizophrenia. *Community Mental Health Journal*, 2005; 41(4):399-417.
- Carskadon, M.A., Dement, W.C. Normal Human Sleep: An Overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practices of Sleep Medicine. 4rd ed.* Philadelphia, Pa.: W.B. Saunders, 2005. 1517p.
- Casanova, M.F., Kreczmanski, P., Trippe, J. 2nd, Switala, A., Heinsen, H., Steinbusch, H.W., Schmitz, C. Neuronal distribution in the neocortex of schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 2008; 158(3):267-277.
- Casanova, M.F., de Zeeuw, L., Switala, A., Kreczmanski, P., Korr, H., Ulfig, N., Heinsen, H., Steinbusch, H.W., Schmitz, C. Mean cell spacing abnormalities in the neocortex of patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 2005; 133(1):1-12.
- Casanova, M.F. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1997; 23(3):517-519.
- Chouinard, S., Sepehry, A.A., Stip, E. Oral cholinesterase inhibitor add-on therapy for cognitive enhancement in schizophrenia: a quantitative systematic review, Part I. *Clinical Neuropharmacology*, 2007; 30(3):169-182.
- Chouinard, S., Stip, E., Poulin, J., Melun, J.P., Godbout, R., Guillem, F., Cohen, H. Rivastigmine treatment as an add-on to antipsychotics in patients with schizophrenia and cognitive deficits. *Current Medical Research and Opinion*, 2007; 23(3):575-583.
- Chouinard, S., Poulin, J., Stip, E., Godbout, R. Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 2004; 30(4):957-967.
- Clementz, B.A., Sponheim, S.R., Iacono, W.G., Beiser, M. Resting EEG in first-episode schizophrenia patients, bipolar psychosis patients, and their first-degree relatives. *Psychophysiology*, 1994; 31(5):486-94.
- Cohrs, S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs*, 2008; 22(11): 939-962.

- Collinson, S.L., Mackay, C.E., James, A.C., Queded, D.J., Phillips, T., Roberts, N., Crow, T.J. Brain volume, asymmetry and intellectual impairment in relation to sex in early-onset schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 2003; 183: 114-120.
- Corcoran, C., Walker, E., Huot, R., Mittal, V., Tessner, K., Kestler, L., Malaspina, D. The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophrenia Bulletin*, 2003; 29(4): 671-692.
- Crochet, S., Onoe, H., Sakai, K. A potent non-monoaminergic paradoxical sleep inhibitory system: a reverse microdialysis and single-unit recording study. *European Journal of Neurosciences*, 2006; 24(5):1404-1412.
- Danos, P., Guich, S., Abel, L., Buchsbaum, M.S. EEG alpha rhythm and glucose metabolic rate in the thalamus in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 2001; 43(4):265-272.
- Datta, S., Siwek, D.F. Excitation of the brain stem pedunculopontine tegmentum cholinergic cells induces wakefulness and REM sleep. *Journal of Neurophysiology*, 1997; 77(6):2975-2988.
- DeMartinis, N.A., Winokur, A. Effects of psychiatric medications on sleep and sleep disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2007; 6(1):17-29.
- Dement, W. Dream recall and eye movements during sleep in schizophrenics and normals. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 1955; 122(3):263-269.
- Doi, Y., Minowa, M., Uchiyama, M., Okawa, M., Kim, K., Shibui, K., Kamei, Y. Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry Research*, 2000; 97(2-3):165-172.
- Dubuc, M.J., Poulin J, Chevrier E, Stip E, Godbout R. EEG Delta Activity Deficit during NonREM Sleep in Drug-Naive Patients with Schizophrenia. *Sleep*, 2005; 28(suppl.):A312.
- Dursun, S.M., Patel, J.K., Burke, J.G., Reveley, M.A. Effects of typical antipsychotic drugs and risperidone on the quality of sleep in patients with schizophrenia: a pilot study. *Journal of Psychiatry and Neurosciences*, 1999; 24(4):333-337.

- Edwards-Lee, T., Cook, I., Fairbanks, L., Leuchter, A., Cummings, J.L. Quantitative electroencephalographic correlates of psychosis in Alzheimer disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 2000; 13(3):163-170.
- Etevenon, P., Pidoux, B., Rioux, P., Peron-Magnan, P., Verdeaux, G., Deniker, P. Intra- and interhemispheric EEG differences quantified by spectral analysis. Comparative study of two groups of schizophrenics and a control group. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1979; 60(1):57-68.
- Feige, B., Scaal, S., Hornyak, M., Gann, H., Riemann, D. Sleep electroencephalographic spectral power after withdrawal from alcohol in alcohol-dependent patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2007; 31(1):19-27.
- Feinberg, I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of Psychiatry Research*, 1982-1983; 17(4):319-334.
- Feinberg, I., Hiatt, J.F. Sleep patterns in schizophrenia : A selective review. In : Williams RL, Karacan I, ed. *Sleep Disorders : Diagnosis and Treatment*. New York : Wiley, 1978; pp.205-231.
- Fenton, G.W., Fenwick, P.B., Dollimore, J., Dunn, T.L., Hirsch, S.R. EEG spectral analysis in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 1980; 136:445-455.
- Ferrarelli, F., Huber, R., Peterson, M.J., Massimini, M., Murphy, M., Riedner, B.A., Watson, A., Bria, P., Tononi, G. Reduced sleep spindle activity in schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry*, 2007; 164(3):483-92.
- Flaum, M., O'Leary, D.S., Swayze, V.W. 2nd, Miller, D.D., Arndt, S., Andreasen, N.C. Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 1995; 29(4):261-276.
- Frank, E., Gonzalez, J.M., Fagiolini, A. The importance of routine for preventing recurrence in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2006; 163(6):981-985.
- Freedman, R.R. EEG power spectra in sleep-onset insomnia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1986; 63(5):408-413.

- Gaillard, J.M.; Iorio, G.; Campajola, P., Kemali, D. Temporal organisation of sleep in schizophrenics and patients with obsessive-compulsive disorder. *Advances in Biological Psychiatry*, 1984; 15:76-83.
- Galderisi, S., Mucci, A., Mignone, M.L., Maj, M., Kemali, D. CEEG mapping in drug-free schizophrenics. Differences from healthy subjects and changes induced by haloperidol treatment. *Schizophrenia Research*, 1991; 6(1):15-23.
- Ganguli, R., Reynolds, F., Kupfer, D.J. Electroencephalographic sleep in young never-medicated schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 1987; 44(1):36-44.
- Garcia-Rill, E., Biedermann, J.A., Chambers, T., Skinner, R.D., Mrak, R.E., Husain, M., Karson, C.N. Mesopontine neurons in schizophrenia. *Neuroscience*, 1995; 66(2): 321-335.
- Gattaz, W.F., Mayer, S., Ziegler, P., Platz, M., Gasser, T. Hypofrontality on topographic EEG in schizophrenia. Correlations with neuropsychological and psychopathological parameters. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 1992; 241(6):328-332.
- Giannitrapani, D., Kayton, L. Schizophrenia and EEG spectral analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1974; 36(4):377-386.
- Godbout, R. Sleep disturbance in schizophrenia. In: Monti JM and Pandi-Perumal SR. *Clinical Pharmacology of Sleep*. Basel (Switzerland): Birkhauser, 2006: pp.125-131.
- Göder, R., Fritzer, G., Gottwald, B., Lippmann, B., Seeck-Hirschner, M., Serafin, I., Aldenhoff, J.B. Effects of olanzapine on slow wave sleep, sleep spindles and sleep-related memory consolidation in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, 2008; 41(3):92-99.
- Goldman, M., Tandon, R., DeQuardo, J.R., Taylor, S.F., Goodson, J., McGrath, M. Biological predictors of 1-year outcome in schizophrenia in males and females. *Schizophrenia Research*, 1996; 21(2):65-73.
- Gottesmann, C. The dreaming sleep stage: a new neurobiological model of schizophrenia? *Neuroscience*, 2006; 140(4):1105-1115.

- Gruzelier, J.H., Jutai, J.W., Connolly, J.F., Hirsch, S.R. Cerebral asymmetries and stimulus intensity relationships in EEG spectra of VEPs in unmedicated schizophrenic patients: relationships with active and withdrawn syndromes. *International Journal of Psychophysiology*, 1993; 15(3):239-246.
- Gschwandtner, U., Zimmermann, R., Pflueger, M.O., Riecher-Rössler, A., Fuhr, P. Negative symptoms in neuroleptic-naïve patients with first-episode psychosis correlate with QEEG parameters. *Schizophrenia Research*, 2009, in press.
- Hajak, G., Rodenbeck, A., Voderholzer, U., Riemann, D., Cohrs, S., Hohagen, F., Berger, M., Rüther, E. Doxepin in the treatment of primary insomnia: a placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2001; 62(6):453-463.
- Hale, L. Who has time to sleep? *Journal of Public Health (Oxf)*, 2005; 27(2):205-211.
- Hall, M., Thayer, J.F., Germain, A., Moul, D., Vasko, R., Puhl, M., Miewald, J., Buysse, D.J. Psychological stress is associated with heightened physiological arousal during NREM sleep in primary insomnia. *Behavioral Sleep Medicine*, 2007; 5(3):178-193.
- Hall, M., Buysse, D.J., Nowell, P.D., Nofzinger, E.A., Houck, P., Reynolds, C.F. 3rd, Kupfer, D.J. Symptoms of stress and depression as correlates of sleep in primary insomnia. *Psychosomatic Medicine*, 2000; 62(2):227-230.
- Harris, A.W., Bahramali, H., Slewa-Younan, S., Gordon, E., Williams, L., Li, W.M. The topography of quantified electroencephalography in three syndromes of schizophrenia. *International Journal of Neuroscience*, 2001; 107(3-4):265-278.
- Harris, J.G., Kongs, S., Allensworth, D., Martin, L., Tregellas, J., Sullivan, B., Zerbe, G., Freedman, R.. Effects of nicotine on cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2004; 29(7):1378-1385.
- Haug, H.J., Wirz-Justice, A., Rossler, W. Actigraphy to measure day structure as a therapeutic variable in the treatment of schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2000; (Suppl.): 91-95.

- Hiatt, J.F., Floyd, T.C., Katz, P.H., Feinberg, I. Further evidence of abnormal non-rapid-eye-movement sleep in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 1985; 42(8):797-802.
- Hinze-Selch, D., Mullington, J., Orth, A., Lauer, C.J., Pollmacher, T. Effects of clozapine on sleep: a longitudinal study. *Biological Psychiatry*, 1997; 42(4):260-266.
- Hobson, J.A. Sleep mechanisms and pathophysiology: some clinical implications of the reciprocal interaction hypothesis of sleep cycle control. *Psychosomatic Medicine*, 1983; 45(2):123-40.
- Hobson, J.A., McCarley, R.W., Wyzinski, P.W. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science*, 1975; 189(4196):55-58.
- Hoffmann, R., Hendricke, W., Rush, A.J., Armitage, R. Slow-wave activity during non-REM sleep in men with schizophrenia and major depressive disorders. *Psychiatry Research*, 2000; 95(3):215-225.
- Hofstetter, J.R., Lysaker, P.H., Mayeda, A.R. Quality of sleep in patients with schizophrenia is associated with quality of life and coping. *BMC Psychiatry*, 2005; 5: 13.
- Hofstetter, J.R., Mayeda, A.R., Happel, C.G., Lysaker, P.H. Sleep and daily activity preferences in schizophrenia: associations with neurocognition and symptoms. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 2003; 191(6):408-410.
- Hudson, J.I., Lipinski, J.F., Keck, P.E. Jr., Aizley, H.G., Vuckovic, A., Zierk, K.C., Pope, H.G. Jr. Polysomnographic characteristics of schizophrenia in comparison with mania and depression. *Biological Psychiatry*, 1993; 34(3):191-193.
- Hughes, J.R., McHugh, P., Holtzman, S. Caffeine and schizophrenia. *Psychiatric Services*, 1998; 49(11):1415-1417.
- Hunter, J.E., and Schmidt, F.L. *Methods of meta-analysis*. California : Sage Publications 1990. 616p.
- Hurst, M. Qui dort la nuit de nos jours? Les habitudes de sommeil des canadiens. *Statistique Canada*, 2008; 11-008.

- Inglis, W.L., Winn, P. The pedunculo-pontine tegmental nucleus: where the striatum meets the reticular formation. *Progress in Neurobiology*, 1995; 47(1):1-29.
- Itil, T.M., Hsu, W., Saletu, B., Mednick, S. Computer EEG and auditory evoked potential investigations in children at high risk for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 1974; 131(8):892-900.
- Itil, T.M., Simeon, J., Coffin, C. Qualitative and quantitative EEG in psychotic children. *Diseases of the Nervous System*, 1976; 37(5):247-252.
- Itil, T.M. Changes in digital computer analyzed EEG during 'dreams' and experimentally induced hallucinations. In: Keup W, editor. *Origin and mechanisms of hallucinations*. New York-London: Plenum press, 1970. pp.71-92.
- Jasper, H.H. The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electrophysiology and Clinical Neurophysiology*, 1958; 10: 371-375.
- John, E.R., Prichep, L.S., Alper, K.R., Mas, F.G., Cancro, R., Easton, P., Sverdlov, L. Quantitative electrophysiological characteristics and subtyping of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 1994; 36(12):801-826.
- Jones, B.E. Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. *Progress in Brain Research*, 2004; 145:157-169.
- Jones, B.E. The organization of central cholinergic systems and their functional importance in sleep-waking states. *Progress in Brain Research*, 1993; 98:61-71.
- Julien, R., Balzamo, E., Dufour, H., Bert, J. [Night sleep study in acute and chronic psychosis (author's transl)]. *Encephale*, 1980; 6(4):371-80.
- Jus, K., Bouchard, M., Jus, A.K., Villeneuve, A., Lachance, R. Sleep EEG studies in untreated, long-term schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 1973; 29(3): 386-390.
- Kajimura, N., Kato, M., Okuma, T., Sekimoto, M., Watanabe, T., Takahashi, K. A quantitative sleep-EEG study on the effects of benzodiazepine and zopiclone in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 1995; 15(3):303-312.
- Kaplan, R.D., Szechtman, H., Franco, S., Szechtman, B., Nahmias, C., Garnett, E.S., List, S., Cleghorn, J.M. Three clinical syndromes of schizophrenia in untreated subjects:

- relation to brain glucose activity measured by positron emission tomography (PET). *Schizophrenia Research*, 1993; 11(1):47-54.
- Karson, C.N., Coppola, R., Daniel, D.G., Weinberger, D.R. Computed EEG in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1988a; 14(4):193-197.
- Karson, C.N., Coppola, R., Daniel, D.G. Alpha frequency in schizophrenia: An association with enlarged cerebral ventricles. *American Journal of Psychiatry*, 1988b; 145(7):861-864.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1987; 13(2):261-276.
- Kemali, D., Galderisi, S., Maj, M., Mucci, A., Di Gregorio, M., Bucci, P. Computerized EEG topography findings in schizophrenic patients before and after haloperidol treatment. *International Journal of Psychophysiology*, 1992; 13(3):283-290.
- Kemali, D., Vacca, L., Marciano, F., Celani, T., Nolfè, G., Iorio, G. Computerized EEG in schizophrenics. *Neuropsychobiology*, 1980; 6(5):260-267.
- Kempnaers, C., Kerkhofs, M., Linkowski, P., Mendlewicz, J. Sleep EEG variables in young schizophrenic and depressive patients. *Biological Psychiatry*, 1988; 24(7):828-833.
- Keshavan, M.S., Anderson, S., Pettegrew, J.W. Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *Journal of Psychiatry Research*, 1994; 28(3):239-265.
- Keshavan, M.S., Miewald, J., Haas, G., Sweeney, J., Ganguli, R., Reynolds, C.F. Slow-wave sleep and symptomatology in schizophrenia and related disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 1995; 57(4):303-314.
- Keshavan, M.S., Prasad, K.M., Montrose, D.M., Miewald, J.M., Kupfer, D.J. Sleep quality and architecture in quetiapine, risperidone, or never-treated schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol*, 2007; 27(6):703-705.
- Keshavan, M.S., Reynolds, C.F. 3rd, Miewald, J.M., Montrose, D.M. A longitudinal study of EEG sleep in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 1996; 59(3):203-211.

- Keshavan, M.S., Reynolds, C.F., 3rd., Miewald, J.M., Montrose, D.M., Sweeney, J.A., Vasko, R.C., Jr., Kupfer, D.J. Delta sleep deficits in schizophrenia. Evidence from automated analyses of sleep data. *Archives of General Psychiatry*, 1998; 55(5):443-448,
- Keshavan, M.S., Tandon, R. Sleep abnormalities in schizophrenia: pathophysiological significance. *Psychological Medicine*, 1993; 23(4):831-835.
- Kessler C, Kling A. EEG power variation in schizophrenic subgroups: Effect of emotionally salient stimuli. *Biological Psychiatry*, 1991; 30(4):335-348.
- Khatami, R., Landolt, H.P., Achermann, P., Adam, M., Rétey, J.V., Werth, E., Schmid, D., Bassetti, C.L. Challenging sleep homeostasis in narcolepsy-cataplexy: implications for non-REM and REM sleep regulation. *Sleep*, 2008; 31(6):859-867.
- Kobayashi, T., Good, C., Biedermann, J., Barnes, C., Skinner, R.D., Garcia-Rill, E. Developmental changes in pedunculo pontine nucleus (PPN) neurons. *Journal of neurophysiology*, 2004; 91(4):1470-1481.
- Kopelowicz, A., Ventura, J., Liberman, R.P., Mintz, J. Consistency of Brief Psychiatric Rating Scale factor structure across a broad spectrum of schizophrenia patients. *Psychopathology*, 2008; 41(2):77-84.
- Korpi, E.R., Kleinman, J.E., Costakos, D.T., Linnoila, M., Wyatt, R.J. Reduced haloperidol in the post-mortem brains of haloperidol-treated patients. *Psychiatry Research*, 1984; 11(3):259-269.
- Koukkou, M., Lehmann, D., Federspiel, A., Merlo, M.C. EEG reactivity and EEG activity in never-treated acute schizophrenics, measured with spectral parameters and dimensional complexity. *Journal of Neural Transmission, General Section*, 1995; 99(1-3):89-102.
- Koukkou, M., Federspiel, A., Braker, E., Hug, C., Kleinlogel, H., Merlo, M.C., Lehmann, D. An EEG approach to the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia studying schizophrenics, normal controls and adolescents. *Journal of Psychiatry Research*, 2000; 34(1):57-73.

- Krishnan, V., Collop, N.A. Gender differences in sleep disorders. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2006; 12(6):383-389.
- Krystal, A.D., Goforth, H.W., Roth, T. Effects of antipsychotic medications on sleep in schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 2008; 23(3):150-60.
- Krystal, A.D., Edinger, J.D., Wohlgemuth, W.K., Marsh, G.R.. NREM sleep EEG frequency spectral correlates of sleep complaints in primary insomnia subtypes. *Sleep*, 2002 ; 25(6):630-640.
- Suresh Kumar, P.N., Andrade, C., Bhakta, S.G., Singh, N.M. Melatonin in schizophrenic outpatients with insomnia: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2007; 68(2):237-241.
- Kupfer, D.J., Ehlers, C.L. Two roads to rapid eye movement latency. *Archives of General Psychiatry*, 1989; 46(10):945-948.
- Kupfer, D.J., Wyatt, R.J., Scott, J., Snyder, F. Sleep disturbance in acute schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 1970;.126(9):1213-1223.
- Lauer, C.J., Schreiber, W., Pollmächer, T., Holsboer, F., Krieg, J.C. Sleep in schizophrenia: A polysomnographic study on drug-naive patients. *Neuropsychopharmacology*, 1997; 16(1):51-60.
- Lee M.G., Hassani, O.K., Alonso, A., Jones, B.E. Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep. *Journal of Neurosciences*, 2005; 25(17): 4365-4369.
- Leibenluft, E. Do gonadal steroids regulate circadian rhythms in humans? *Journal of Affective Disorders*, 1993; 29(2-3):175-181.
- Liddle, P.F., Friston, K.J., Frith, C.D., Frackowiak, R.S. Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1992; 85(4):224-227.
- Lifshitz, K., Lee, K.L., O'Keefe, R.T. Event-related EEG field changes in aroused subjects and schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 1987; 22(4):440-452.
- Limoges, E., Mottron, L., Bolduc, C., Berthiaume, C., Godbout, R. Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain*, 2005; 128(5):1049-1061.

- Locatelli, M., De Angeli, A., Leone, E., Grassi, B., Scarone, S. Factor analysis and computerized EEG: preliminary data on schizophrenic patients. *International Journal of Neurosciences*, 1993; 72(3-4):265-70.
- Lusignan, F.A., Zadra, A., Dubuc, M.J., Daoust, A.M., Mottard, J.P., Godbout, R. Dream content in chronically-treated persons with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2009. [ahead of print].
- Maixner, S., Tandon, R., Eiser, A., Taylor, S., DeQuardo, J.R., Shipley, J. Effects of antipsychotic treatment on polysomnographic measures in schizophrenia: a replication and extension. *American Journal of Psychiatry*, 1998; 155(11):1600-1602.
- Maquet, P., Peters, J.M., Aerts, J., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., Franck, G. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, 1996; 383(6596): 163-166.
- Martin, J., Jeste, D.V., Caliguiri, M.P., Patterson, T., Heaton, R., Ancoli-Israel, S. Actigraphic estimates of circadian rhythms and sleep/wake in older schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 2001; 47(1):77-86.
- Martin, J.L., Jeste, D.V., Ancoli-Israel, S. Older schizophrenia patients have more disrupted sleep and circadian rhythms than age-matched comparison subjects. *Journal of Psychiatry Research*, 2005; 39(3):251-259.
- Wible, C.G., Lee, K., Molina, I., Hashimoto, R., Preus, A.P., Roach, B.J., Ford, J.M., Mathalon, D.H., McCarthey, G., Turner, J.A., Potkin, S.G., O'Leary, D., Belger, A., Diaz, M., Voyvodic, J., Brown, G.G., Notestine, R., Greve, D., Lauriello, J. FBIRN. fMRI activity correlated with auditory hallucinations during performance of a working memory task: data from the FBIRN consortium study. *Schizophrenia Bulletin*, 2009; 35(1):47-57.
- McCarley, R.W., Faux, S.F., Shenton, M.E., Nestor, P.G., Adams, J. Event-related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. *Schizophrenia Research*, 1991; 4(2):209-231.

- McCarley, R.W., Hobson, J.A. Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science*, 1975; 189(4196):58-60.
- Meltzer, H.Y., Burnett, S., Bastani, B., Ramirez, L.F. Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hospital Community Psychiatry*, 1990; 41(8):892-897.
- Merica, H., Blois, R., Gaillard, J.M. Spectral characteristics of sleep EEG in chronic insomnia. *European Journal of Neurosciences*, 1998; 10(5):1826-1234.
- Merica, H., Blois, R. Relationship between the time courses of power in the frequency bands of human sleep EEG. *Neurophysiologie Clinique*, 1997; 27(2):116-128.
- Merica, H., Fortune, R.D. Spectral power time-course of human sleep EEG reveal a striking discontinuity at ~ 18 Hz marking the division between NREM-specific and Wake/REM-specific fast frequency activity. *Cerebral cortex*, 2005; 15(7):877-884.
- Merlo, M.C.G., Kleinlogel, H., Koukkou, M. Differences in the EEG profiles of early and late responders to antipsychotic treatment in first-episode, drug-naive psychotic patients. *Schizophrenia Research*, 1998; 30(3):221-228.
- Miyauchi, T., Endo, S., Kajiwara, S., Ishii, M., Okajima, J. Computerized electroencephalogram in untreated schizophrenics: A comparison between disorganized and paranoid types. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 1996; 50(2):71-78.
- Miyauchi, T., Tanaka, K., Hagimoto, H., Miura, T., Kishimoto, H., Matsushita, M. Computerized EEG in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 1990; 28(6):488-94.
- Monteleone, P., Natale, M., La Rocca, A., Maj, M. Decreased nocturnal secretion of melatonin in drug-free schizophrenics: no change after subchronic treatment with antipsychotics. *Neuropsychobiology*, 1997; 36(4):159-163.
- Monti, J.M., Monti, D. Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. *Sleep Medicine Reviews*, 2004; 8(2):133-148.
- Morihisa, J.M., Duffy, F.H., Wyatt, R.J. Brain electrical activity mapping (BEAM) in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 1983; 40(7):719-728.

- Moruzzi, G., Magoun, H.W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1949; 1(4):455-473.
- Morstyn, R., Duffy, F.H., McCarley, R.W. Altered topography of EEG spectral content in schizophrenia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1983; 56(4):263-271.
- Mukundan, C.R. Computed EEG in schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 1986; 21(12):1225-1228.
- Nagase, Y., Okubo, Y., Toru, M. Electroencephalography in schizophrenic patients: Comparison between neuroleptic-naive state and after treatment. *Biological Psychiatry*, 1996; 40(6):452-456.
- Nasrallah, H.A., Schwarzkopf, S.B., Olson, S.C., Coffman, J.A. Gender differences in schizophrenia on MRI brain scans. *Schizophr Bulletin*, 1990; 16(2):205-210.
- National Sleep Foundation, 2002 « *sleep in America* » pool, 2002; 43p.
- Neylan, T.C., van Kammen, D.P., Kelley, M.E., Peters, J.L. Sleep in schizophrenic patients on and off haloperidol therapy. Clinically stable vs. relapsed patients. *Archives of General Psychiatry*, 1992; 49(8):643-649.
- Nicholson, I.R., Chapman, J.E., Neufeld, R.W. Variability in BPRS definitions of positive and negative symptoms. *Schizophr Research*, 1995; 17(2):177-185.
- Nishino, S., Mignot, E., Benson, K.L., Zarcone, V.P., Jr. Cerebrospinal fluid prostaglandins and corticotropin releasing factor in schizophrenics and controls : Relationship to sleep architecture. *Psychiatric Research*, 1998; 78(3):141-150.
- Nitz, D., Siegel, J. GABA release in the dorsal raphe nucleus: role in the control of REM sleep. *American Journal of Physiology*, 1997; 273(1-2):451-455.
- Nofzinger, E.A., van Kammen, D.P., Gilbertson, M.W., Gurklis, J.A., Peters, J.L. Electroencephalographic sleep in clinically stable schizophrenic patient: two-weeks versus six-weeks neuroleptic-free. *Biological Psychiatry*, 1993; 33(11-12): 829-835.
- Nofzinger, E.A., Buysse, D.J., Germain, A., Price, J.C., Miewald, J.M., Kupfer, D.J. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *American Journal of Psychiatry*, 2004; 161(11):2126-2128.

- Nofzinger, E.A., Price, J.C., Meltzer, C.C., Buysse, D.J., Villemagne, V.L., Miewald, J.M., Sembrat, R.C., Steppe, D.A., Kupfer, D.J. Towards a neurobiology of dysfunctional arousal in depression: the relationship between beta EEG power and regional cerebral glucose metabolism during NREM sleep. *Psychiatry Research*, 2000; 98(2):71-91.
- Nopoulos, P., Torres, I., Flaum, M., Andreasen, N.C., Ehrhardt, J.C., Yuh, W.T. Brain morphology in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 1995; 152(12):1721-1723.
- Nowell, P.D., Reynolds, C.F. 3rd, Buysse, D.J., Dew, M.A., Kupfer, D.J. Paroxetine in the treatment of primary insomnia: preliminary clinical and electroencephalogram sleep data. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1999; 60(2):89-95.
- Nunez PL and Srinivasan R *Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG, 2nd Edition*, New York: Oxford University Press, 2006. 611p.
- Ohayon, M.M., Lemoine, P. [Daytime consequences of insomnia complaints in the French general population]. *Encephale*, 2004; 30(3):222-227.
- Omori, M., Koshino, Y., Murata, T., Murata, I., Horie, T., Isaki, K. Quantitative EEG of elderly schizophrenic patients. *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, 1992; 46(3):681-692.
- Omori, M., Koshino, Y., Murata, T., Murata, I., Nishio, M., Sakamoto, K., Horie, T., Isaki, K. Quantitative EEG in never-treated schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 1995; 38(5):305-309.
- Ota, T., Maeshiro, H., Ishido, H., Shimizu, Y., Uchida, R., Toyoshima, R., Ohshima, H., Takazawa, A., Motomura, H., Noguchi, T. Treatment resistant chronic psychopathology and CT scans in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1987; 75(4):415-427.
- Overall, J.E., Gorham, D.R. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports*, 1962; 10: 799-812.
- Pascual-Marqui, R.D., Lehmann, D., Koenig, T., Kochi, K., Merlo, M.C., Hell, D., Koukkou, M. Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)

- functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Research*, 1999; 30(3):169-179.
- Perlis, M.L., Merica, H., Smith, M.T., Giles, D.E. Beta EEG activity and insomnia. *Sleep Medical Reviews*, 2001; 5(5):363-374.
- Perlis, M.L., Smith, M.T., Andrews, P.J., Orff, H., Giles, D.E. Beta/Gamma EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and good sleeper controls. *Sleep*, 2001; 24(1):110-117.
- Pfefferbaum, A., Zipursky, R.B., Lim, K.O., Zatz, L.M., Stahl, S.M., Jernigan, T.L. Computed tomographic evidence for generalized sulcal and ventricular enlargement in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 1988; 45(7):633-640.
- Pivik, R.T., Broughton, R.J., Coppola, R., Davidson, R.J., Fox, N., Nuwer, M.R. Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology*, 1993; 30:547-558.
- Pizzagalli, D.A., Oakes, T.R., Davidson, R.J. Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: An EEG/PET study of normal and depressed subjects. *Psychophysiology*, 2003; 40(6):939-949.
- Poulin, J., Daoust, A.M., Forest, G., Stip, E., Godbout, R. Sleep architecture and its clinical correlates in first episode and neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2003a; 62(1-2):147-153.
- Poulin, J., Stip, E., Godbout, R. Is there a "First-Night Effect" in drug-naive, acutely ill patients with schizophrenia? Results on sleep organization and REM sleep qEEG activity. *Sleep*, 2003b; 26(suppl):A373.
- Poulin, J., Stip, E., Godbout, R. REM sleep EEG beta activity correlates with positive and negative symptoms in drug-naive patients with schizophrenia. *Sleep*, 2001; 24(suppl.):A390-A391.
- Poulin, J., Stip, E., Godbout, R. REM sleep EEG spectral analysis in neuroleptic-naive patients with schizophrenia: Increased prefrontal and anterior right hemisphere beta activity. *Sleep*, 2000; 23(suppl.):A365-A366.

- Poulin, J., Chouinard, S., Stip, E., Guillem, F., Godbout, R. Effect of tobacco smoking on REM sleep EEG spectral analysis in patients with schizophrenia. *Sleep and Biological Rhythms*, 2007; 5:A185.
- Poulin, J., Chouinard, C., Guillem, F., Stip, E., Godbout, R. Tobacco smoking, sleep and clinical symptoms in patients with schizophrenia. *Sleep*, 2006; 29(suppl.):A334.
- Poulin, J., Chouinard, S., Stip, E., Guillem, F., Godbout, R. Effects of Rivastigmine on REM sleep EEG spectral analysis in patients with schizophrenia. Preliminary results. *Schizophrenia Bulletin*, 2005; 31: 461.
- Poulin, J., Chouinard, S., Pampoulova, T., Lecomte, Y., Stip, E., Godbout, R. Sleep and dream habits in middle-aged, non-hospitalized patients with chronic schizophrenia: effects of neuroleptics and adjuvant pharmacotherapy. *Sleep*, 2004; 27(suppl.):A348.
- Ramos, J., Cerdán, L.F., Guevara, M.A., Amezcua, C., Sanz, A. Abnormal EEG patterns in treatment-resistant schizophrenic patients. *International Journal of Neurosciences*, 2001; 109(1-2):47-59.
- Rechtschaffen A, Kales A. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Los Angeles: BIS/BRI, University of California at Los Angeles, 1968.
- Riemann, D., Voderholzer, U., Cohrs, S., Rodenbeck, A., Hajak, G., Rüther, E., Wiegand, M.H., Laakmann, G., Baghai, T., Fischer, W., Hoffmann, M., Hohagen, F., Mayer, G., Berger, M. Trimipramine in primary insomnia: results of a polysomnographic double-blind controlled study. *Pharmacopsychiatry*, 2002; 35(5):165-174.
- Riemann, D., Gann, H., Fleckenstein, P., Hohagen, F., Olbrich, R., Berger, M. Effect of RS 86 on REM latency in schizophrenia. *Psychiatric Research*, 1991; 38(1):89-92.
- Riemann, D., Hohagen, F., Krieger, S., Gann, H., Müller, W.E., Olbrich, R., Wark, H.J., Bohus, M., Low, H., Berger, M. Cholinergic REM induction test: Muscarinic supersensitivity underlies polysomnographic findings in both depression and schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 1994; 28(1):195-210.

- Riemann, D., Kammerer, J., Löw, H., Schmidt, M.H. Sleep in adolescents with primary major depression and schizophrenia: A pilot study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 1995; 36(2):313-326.
- Ritsner, M., Kurs, R., Ponizovsky A., Hadjez J. Perceived quality of life in schizophrenia: relationships to sleep quality. *Quality of Life Research*, 2004; 13(4):783-791.
- Robinson, S., Rosca, P., Durst, R., Shai, U., Ghinea, C., Schmidt, U., Nir, I. Serum melatonin levels in schizophrenic and schizoaffective hospitalized patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1991; 84(3):221-224.
- Roehrs, T., Carskadon, M.A., Dement, W.C. Daytime sleepiness and alertness. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; pp.39-50.
- Röschke, J., Wagner, P., Mann, K., Prentice-Cuntz, T., and Frank, C. An analysis of the brain's transfer properties in schizophrenia: amplitude frequency characteristics and evoked potentials during sleep. *Biological Psychiatry*, 1998; 43(7):503-510.
- Rubin, P., Vorstrup, S., Hemmingsen, R., Andersen, H.S., Bendtsen, B.B., Strømsø, N., Larsen, J.K., Bolwig, T.G. Neurological abnormalities in patients with schizophrenia or schizophreniform disorder at first admission to hospital: correlations with computerized tomography and regional cerebral blood flow findings. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1994; 90(5):385-390.
- Rubin, P., Hemmingsen, R., Holm, S., Møller-Madsen, S., Hertel, C., Povlsen, U.J., Karle, A. Relationship between brain structure and function in disorders of the schizophrenic spectrum: single positron emission computerized tomography, computerized tomography and psychopathology of first episodes. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1994; 90(4):281-289.
- Rubin, P., Holm, S., Madsen, P.L., Friberg, L., Videbech, P., Andersen, H.S., Bendtsen, B.B., Strømsø, N., Larsen, J.K., Lassen, N.A., et al. Regional cerebral blood flow distribution in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. *Psychiatry Research*, 1994; 53(1):57-75.

- Rubin, P., Karle, A., Møller-Madsen, S., Hertel, C., Povlsen, U.J., Noring, U., Hemmingsen, R. Computerised tomography in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. A controlled blind study. *British Journal of Psychiatry*, 1993; 163:604-612.
- Rupniak, M.N., Jenner, P., Marsden, C.D. The effect of chronic neuroleptic administration on cerebral dopamine receptor function. *Life Science*, 1983; 32(20):2289-2311.
- Saletu, B., Kufferie, B., Anderer, P., Grunberger, J., Steinberger, K. EEG brain mapping in schizophrenics with predominantly positive and negative symptoms. Comparative studies with remoxipride/Haloperidol. *European Neuropsychopharmacology*, 1990; 1(1):27-36.
- Salin-Pascual, R.J., Herrera-Estrella, M., Galicia-Polo, L., Lurrabaquio, M.R.. Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency. *Biological Psychiatry*, 1999; 46(1):141-143.
- Salin-Pascual, R.J, Herrera-Estrella, M., Galicia-Polo, L., Rosas, M., Brunner, E. Low delta sleep predicted a good clinical response to olanzapine administration in schizophrenic patients. *Rev Invest Clin*, 2004; 56(3):345-350.
- Saper, C.B., Chou, T.C., Scammell, T.E. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in Neuroscience*, 2001; 24(12):726-731.
- Scarone, S., Manzone, M.L., Gambini, O., Kantzas, I., Limosani, I., D'Agostino, A., Hobson, J.A. The dream as a model for psychosis: an experimental approach using bizarreness as a cognitive marker. *Schizophrenia Bulletin*, 2008; 34(3):515-522.
- Schellenberg, R., Schwarz, A. EEG- and EP-mapping--possible indicators for disturbed information processing in schizophrenia? *Progress in neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 1993; 17(4):595-607.
- Serbanescou, T., Lutrand, J.C., Balzamo, E. [Night sleep study in chronic psychotics under long term flupenthixol treatment (author's transl)]. *Encephale*, 1981; 7(5):623-629.
- Shenton, M.E., Faux, S.F., McCarley, R.W., Ballinger, R., Coleman, M., Torello, M., Duffy, F.H. Correlations between abnormal auditory P300 topography and positive

- symptoms in schizophrenia: a preliminary report. *Biological Psychiatry*, 1989; 25(6):710-716.
- Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., McCarley, R.W. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2001; 49(1-2):1-52.
- Spielman, A.J., Caruso, L.S., Glovinsky, P.B. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, 1987; 10(4):541-553.
- Sponheim, S.R., Clementz, B.A., Iacono, W.G., Beiser, M. Clinical and biological concomitants of resting state EEG power abnormalities in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2000; 48(11):1088-1097.
- Sponheim, S.R., Iacono, W.G., Clementz, B.A., Beiser, M. Season of birth and electroencephalogram power abnormalities in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 1997; 41(10):1020-1027.
- Sponheim, S.R., Clementz, B.A., Iacono, W.G., Beiser, M. Resting EEG in first-episode and chronic schizophrenia. *Psychophysiology*, 1994; 31(1):37-43.
- Stepanski, E.J., Wyatt, J.K. Use of sleep hygiene in the treatment of insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, 2003; 7(3):215-225.
- Steriade, M., Curro Dossi, R., Nuñez, A. Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. *The journal of neuroscience*, 1991; 11(10):3200-3217.
- Steriade, M., Deschênes, M. The thalamus as a neuronal oscillator. *Brain Research*, 1984; 320(1):1-63.
- Steriade, M., Gloor, P., Llinàs, R.R., Lopes da Silva, F.H., Mesulam, M.M. Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1990; 76(6):481-508.
- Steriade, M., McCarley, R.W. *Brainstem control of wakefulness and sleep*, 2nd ed. New York: Plenum press, 2005. 728p.

- Steriade, M., McCormick, D.A., Sejnowski, T.J. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 1993; 262(5134):679-687.
- Stevens, J.R., Livermore, A. Telemetered EEG in schizophrenia: spectral analysis during abnormal behaviour episodes. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1982; 45(5):385-395.
- Stip, E. Psychosis: a category or a dimension? *Canadian Journal of Psychiatry*, 2009; 54(3):137-139.
- Thaker, G.K., Wagman, A.M., Kirkpatrick, B., Tamminga, C.A. Alterations in sleep polygraphy after neuroleptic withdrawal: a putative supersensitive dopaminergic mechanism. *Biological Psychiatry*, 1989; 25(1):75-86.
- Tandon, R., Shipley, J.E., Taylor, S., Greden, J.F., Eiser, A., DeQuardo, J. et al. electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia. Relationship to positive/negative symptoms and prior neuroleptic treatment. *Archives of General Psychiatry*, 1992; 49:185-194.
- Tandon, R., Taylor, S.F., DeQuardo, J., Eiser, A., Jibson, M.D., Goldman, M. The cholinergic system in schizophrenia reconsidered: Anticholinergic modulation of sleep and symptom profiles. *Neuropsychopharmacology*, 1999; 21:S189-S201.
- Taylor, S.F., Tandon, R., Shipley, J.E., Eiser, A.S.. Effect of neuroleptic treatment on polysomnographic measures in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 1991; 30(9):904-912.
- Tekell, J.L., Hoffmann, R., Hendrickse, W., Greene, R.W., Rush, A.J., Armitage, R. High frequency EEG activity during sleep: characteristics in schizophrenia and depression. *Clinical EEG and Neuroscience*, 2005; 36(1):25-35.
- Van Cauter, E.V., Linkowski, P., Kerkhofs, M., Hubain, P., L'hermite-Balériaux, M., Leclercq, R., Brasseur, M., Copinschi, G., Mendlewick, J. Circadian and sleep-related endocrine rhythms in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 1991; 48(4):348-356.

- van Kammen, D.P., Widerlöv, E., Neylan, T.C., Ekman, R., Kelley, M.E., Mouton, A., Peters, J.L. Delta sleep-inducing-peptide-like immunoreactivity (DSIP-LI) and delta sleep in schizophrenic volunteers. *Sleep*, 1992; 15(6):519-525.
- van Kammen, D.P., Van Kammen, W.B., Peters, J., Goetz, K., Neylan, T. Decreased slow-wave sleep and enlarged lateral ventricles in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 1988; 1(4):265-271.
- Von Economo, C. *Die Encephalitis lethargica*. Dr C. Von Economo. Leipzig und Wien, Germany: Franz Deuticke, 1918.
- Wada, Y., Takizawa, Y., Kitazawa, S., Jiang, Z.Y., Yamaguchi, N. Quantitative EEG analysis at rest and during photic stimulation in drug-naive patients with first-episode paranoid schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 1994; 244(5):247-251.
- Weinberger, D.R., Bigelow, L.B., Kleinman, J.E., Klein, S.T., Rosenblatt, J.E., Wyatt, R.J. Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. An association with poor response to treatment. *Archives of General Psychiatry*, 1980; 37(1):11-13.
- Weinberger, D.R., Lipska, B.K. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophrenia Research*, 1995; 16(2):87-110.
- Wetter, T.C., Lauer, C.J., Gillich, G., Pollmacher, T. The electroencephalographic sleep pattern in schizophrenic patients treated with clozapine or classical antipsychotic drugs. *Journal of Psychiatry Research*, 1996; 30:411-419.
- Williamson, P.C., Kaye, H. EEG mapping applications in psychiatric disorders. *Canadian Journal of Psychiatry*, 1989; 34(7):680-686.
- Williamson, P.C., Kutcher, S.P., Cooper, P.W., Snow, W.G., Szalai, J.P., Kaye, H., Morrison, S.L., Willinsky, R.A., Mamelak, M. Psychological, topographic EEG, and CT scan correlates of frontal lobe function in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 1989; 29(2):137-149.
- Williamson, P., Mamelak, M. Frontal spectral EEG findings in acutely ill schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 1987; 22(8):1021-1024.

- Winkelman, J.W. Schizophrenia, obesity, and obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2001; 62(1):8-11.
- Wirz-Justice, A., Cajochen, C., Nussbaum, P. A schizophrenic patient with an arrhythmic circadian rest-activity cycle. *Psychiatry Research*, 1997; 73(1-2):83-90.
- Wirz-Justice, A., Haug, H.J., Cajochen, C. Disturbed circadian rest-activity cycles in schizophrenia patients: an effect of drugs? *Schizophrenia Bulletin*, 2001; 27 : 497-502.
- Wirz-Justice, A., Werth, E., Savaskan, E., Knoblauch, V., Gasio, P.F., Müller-Spahn, F. Haloperidol disrupts, clozapine reinstates the circadian rest-activity cycle in a patient with early-onset Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 2000; 14(4):212-215.
- Wong, D.F., Wagner, H.N. Jr, Tune, L.E., Dannals, R.F., Pearlson, G.D., Links, J.M., Tamminga, C.A., Broussolle, E.P., Ravert, H.T., Wilson, A.A., Toung, J.K., Malat, J., Williams, J.A., O'Tuama, L.A., Snyder, S.H., Kuhar, M.J., Gjedde, A. Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science*, 1986; 234(4783):1558-1563.
- Woodward, S.H., Murburg, M.M., Bliwise, D.L. PTSD-related hyperarousal assessed during sleep. *Physiology and Behavior*, 2000; 70(1-2):197-203.
- Yang, C., Winkelman, J.W. Clinical significance of sleep EEG abnormalities in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2006; 82(2-3):251-260.
- Yeomans, J.S. Role of tegmental cholinergic neurons in dopaminergic activation, antimuscarinic psychosis and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 1995; 12(1):3-16.
- Yoshihara, Y., Sugihara, G., Matsumoto, H., Suckling, J., Nishimura, K., Toyoda, T., Isoda, H., Tsuchiya, K.J., Takebayashi, K., Suzuki, K., Sakahara, H., Nakamura, K., Mori, N., Takei, N. Voxel-based structural magnetic resonance imaging (MRI) study of patients with early onset schizophrenia. *Annals of General Psychiatry*, 2008; 7:25.

Zarcone, V.P., Jr., Benson, K., Berger, P.A. Abnormal rapid eye movement latencies in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 1987; 44(1):45-49.

