



**HAL**  
open science

## Traumatismes crâniens et sommeil : une revue narrative

S Hartley, S Baillieul, P Azouvi, A Leotard

► **To cite this version:**

S Hartley, S Baillieul, P Azouvi, A Leotard. Traumatismes crâniens et sommeil : une revue narrative. Médecine du sommeil, 2022, 10.1016/j.msom.2022.06.002 . hal-03717737

**HAL Id: hal-03717737**

**<https://hal.science/hal-03717737>**

Submitted on 8 Jul 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

# Traumatismes crâniens et sommeil : une revue narrative

*Traumatic brain injury and sleep: A narrative review*



S. Hartley

S. Hartley<sup>a,\*</sup>, S. Baillieux<sup>b,c</sup>, P. Azouvi<sup>d,e</sup>, A. Leotard<sup>a,f</sup>

<sup>a</sup> Département de physiologie, explorations fonctionnelles, unité des pathologies du sommeil, hôpital Raymond-Poincaré, AP–HP, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

<sup>b</sup> Grenoble Alpes University, HP2 Laboratory, INSERM U1300, Grenoble, France

<sup>c</sup> Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

<sup>d</sup> Service de médecine physique et de réadaptation, hôpital Raymond Poincaré, AP–HP, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

<sup>e</sup> Équipe Inserm DevPsy, centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, UMR 1018, université Paris-Saclay, UVSQ, Saint-Quentin-en-Yvelines, Versailles, France

<sup>f</sup> « End :icap » U1179 Inserm, UFR des sciences de la santé – Simone-Veil, université Versailles – Saint-Quentin-en-Yvelines, Versailles, France

Reçu le 4 avril 2022 ; accepté le 14 juin 2022

## MOTS CLÉS

Sommeil ;  
Traumatisme crânien (TC) ;  
Insomnie ;  
Apnées du sommeil ;  
Somnolence diurne excessive ;  
Pleiosomnie

**Résumé** La prévalence importante des traumatismes crâniens (TC) et leurs conséquences chez des sujets souvent jeunes soulèvent de nombreuses difficultés de la phase précoce hospitalière jusqu'à la réinsertion. Parmi ces conséquences, une plainte d'altération du sommeil est retrouvée chez 68 % des patients dans les suites immédiates d'un TC avec des répercussions potentielles sur la réadaptation initiale et à long terme. Bien que fréquentes (insomnie 27–72 %, somnolence excessive ou temps de sommeil allongé 50 %, troubles circadiens 36 %, SAS 25 %, troubles moteurs 32 %, parasomnies 42 %) les pathologies du sommeil sont souvent négligées au dépend d'autres séquelles du TC. Leur évaluation est souvent perturbée par l'atteinte cognitive et en raison de difficultés d'accessibilité aux unités spécialisées. La physiopathologie de l'hypersomnolence post TC est complexe et multifactorielle sous tendue par des lésions directes de réseaux neuronaux responsable de la veille et du sommeil, une neuroinflammation,

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [sarah.hartley@aphp.fr](mailto:sarah.hartley@aphp.fr) (S. Hartley).

une altération du système glymphatique, une atteinte du système à orexine et des lésions du système circadien avec des anomalies de sécrétion de mélatonine. La polymédication et les conséquences psychiatriques et douloureuses secondaires au TC sont autant de facteurs précipitants les troubles du sommeil. La prise en compte de ces spécificités physiopathologiques et cliniques est indispensable pour appréhender les troubles du sommeil aux différentes étapes du parcours de soin de ces patients. Du fait de la relation bidirectionnelle entre lésion traumatique et troubles du sommeil, un dépistage actif et adapté ainsi qu'une prise en charge multidisciplinaire et personnalisée pourrait permettre d'obtenir des bénéfices spécifiques chez les patients traumatisés crâniens.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Sleep;  
Traumatic brain injury (TBI);  
Insomnia;  
Sleep apnea;  
Excessive daytime sleepiness;  
Pleiosomnia

**Summary** Traumatic brain injury (TBI) is frequent, often affects young patients and has consequences which lead to difficulties not only in the immediate aftermath of the event but also long term. Altered sleep is found in 68% of patients immediately post injury and this affects rehabilitation, both as an inpatient but also following discharge. While sleep pathology is frequent: insomnia (27–72%), excessive daytime sleepiness or increased sleep duration (50%), circadian rhythm disorders (36%), sleep apnea (25%), motor disorders (32%) and parasomnia (42%), sleep complaints are often overlooked because of the other complications of TBI. In addition, assessing sleep is often difficult due to cognitive deficits and a lack of service provision for TBI patients with sleep disorders. The physiopathology of sleep disorders after a TBI is complex and multifactorial. It includes lesions in the circuits responsible for sleep, neuroinflammation, disruption of the glymphatic circulation, damage to the orexin system, the HPA axis and to the circadian system with anomalies in melatonin secretion. Polymedication, pain and the psychiatric consequences of the injury can also play a role. Evaluating the pathophysiological and clinical elements of TBI is essential for managing sleep disorders during the patient journey from the acute injury to rehabilitation. A bidirectional relationship between sleep and the recovery from TBI makes multidisciplinary and individualized management of sleep disorders essential to optimize recovery.

© 2022 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Abréviations

6-SMU	6-sulphatoxy mélatonine
DMLO	Dim light mélatonine onset
EMDR	Eye Movement Desensitization and Reprocessing
ESPT	État de stress post traumatique
ESS	Epworth Sleepiness Scale
GCS	Glasgow Coma Scale
HAIS	Head abbreviated injury score
IAH	Index d'apnées hypopnées
IRLS	International restless legs rating scale
IRT	Image rehearsal therapy
ISI	Insomnia severity Index
LI	Libération immédiate
LP	Libération prolongée
MAPI	Multivariable Apnea Prediction Index
MPN	Mouvements périodiques nocturnes
MT1 MT2	Récepteurs à mélatonine 1 et 2
OAM	Orthèse d'avancée mandibulaire
ORX-LCR	Taux d'orexine dans le liquide céphalo-rachidienne
PPC	Pression positive continue

PQSI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PSG	Polysomnographie
SJSR	Syndrome des jambes sans repos
SOREMP	Endormissement en sommeil paradoxal
SP	Sommeil paradoxal
STOPBANG	Snoring, Tired, Observed, Blood Pressure, Body Mass Index, Age, Neck Circumference, and Gender Score
TC	Traumatisme crânien
TCC	Thérapie cognitive et comportementale
TILE	Tests iteratifs de la latence d'endormissement
TST	Temps du sommeil total

## Introduction

Les traumatismes crâniens (TC) sont fréquents avec une incidence en Europe estimé entre 47,3 et 694 pour 100 000 habitants (selon la définition du TC) [1]. Concernant les TC sévères (HAIS score 4 et 5) une étude française de 2001 objectivait une incidence annuelle de 17,3 pour 100 000 habitants, avec une nette prédominance masculine (71,4 %) [2]. Dans cette étude, les causes principales de TC

**Tableau 1** Classification de la sévérité du traumatisme crânien.

	Léger	Moderé	Sévère
Glasgow Coma Scale (GCS)	13–15	9–12	< 9
Perte de connaissance	< 30 min	< 24 hrs	> 24 hrs
Modification de la connaissance	< 24 heures	> 24 heures	
Amnésie post-traumatique	= < 1 jour	= < 7 jours	> 7 jours
Imagerie	Normale	Normale ou anormale	Normale ou anormale

étaient représentées par les accidents de la route (48,3 %) et les chutes (41,8 %) avec un taux de mortalité élevé de l'ordre de 30 %.

Le TC est défini comme une altération des fonctions cérébrales occasionnées par une force externe. La classification de la sévérité des TC repose notamment sur l'atteinte initiale de la vigilance (Glasgow Coma Scale (GCS) : léger (13–15), modéré (9–12) et sévère ( $\leq 8$ )) la durée de la perte de connaissance et d'amnésie post traumatique (voir [Tableau 1](#)). Les séquelles immédiates d'un TC sont très variables et dépendent de plusieurs facteurs : le nature et la localisation du traumatisme, la sévérité des lésions axonales diffuses, la durée de l'amnésie post-traumatique, l'âge, le niveau d'éducation et les comorbidités [3–5]. À plus long termes les conséquences du TC sont nombreuses, allant de situation de handicaps cognitifs difficilement perceptibles (notion de « handicap invisible ») à des situations de dépendance totale physique et/ou cognitive avec dans tous les cas une altération de la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Parmi les conséquences du TC, la plainte d'altération du sommeil est fréquente concernant environ un patient sur deux (incidence de 50 % dans un méta analyse de 2012) [6].

Cette plainte apparaît le plus souvent pendant la période d'hospitalisation aiguë ou en service de rééducation avec 68 % de troubles du sommeil rapportés [7,8]. Cependant les troubles du sommeil sont souvent négligés et au second plan aux dépens de problématiques fonctionnelles, cognitives, douloureuses, et la démarche diagnostique souvent perturbée par les difficultés d'accès de patient en situation de handicap aux unités de pathologies du sommeil. Les troubles évoluent souvent sur un mode chronique [9–11] et représentent donc un défi diagnostique et thérapeutique du fait de la relation bidirectionnelle entre le TC, responsable de troubles du sommeil secondaires et les pathologies du sommeil, susceptibles d'exacerber le tableau cognitif et d'impacter la participation en rééducation et la reprise des activités socioprofessionnelle.

Établir les relations entre la plainte du sommeil et le TC est complexe, à la fois en raison de la méconnaissance de la qualité du sommeil antérieure au TC, mais aussi en raison de l'hétérogénéité des tableaux cliniques associés au TC (gravité, localisation, nature de la lésion...), incluant les comorbidités (polytraumatisme, douleurs...) et les niveaux de soins nécessaires (durée d'hospitalisation, passage en réanimation...), tous pouvant contribuer aux troubles du sommeil [12]. Cette revue a pour objectif de décrire les principaux troubles du sommeil dans les suites de TC, d'explorer les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à travers les études fondamentales chez l'animal et clinique chez l'homme et d'introduire les spécificités du dépistage et de

la prise en charge des troubles du sommeil les plus fréquemment rencontrés.

## Épidémiologie des troubles du sommeil dans les suites d'un TC

### Insomnie

L'insomnie est la plainte le plus fréquente post TC mais les études épidémiologiques sont difficilement comparables en raison de l'hétérogénéité dans la définition du TC, de sa sévérité, des critères d'inclusion et de la définition choisie pour caractériser l'insomnie (présence de symptômes vs définition selon les critères de l'ICSD3) ([Tableau 2](#)). Une méta analyse récente de Montgomery [13] chez les patients atteints d'un TC léger estimait la prévalence cumulée des symptômes d'insomnie à 71,7 % (95 % CI 60,39–81,85) mais de la « pathologie insomnie » à 27 % (95 % CI 6,49–54,65). Les études portant sur l'insomnie chez les patients avec TC sévère sont plus rares. Dans une population de vétérans aux Etats Unis, l'incidence des symptômes d'insomnie chez les patients avec TC sévère (55 %) et TC léger (50 %) semblait plus importante que chez les patients non TC (37 %). Le risque d'insomnie semble par ailleurs plus important chez les patients polytraumatisés [14]. Les rares études longitudinales chez les patients TC légers suggèrent une stabilité [15], voire une diminution des symptômes d'insomnie dans les premières années après le TC, mais aussi dans certains cas le développement des symptômes d'insomnie à distance [16]. Dans une étude concernant des patients avec TC léger à sévère, les troubles d'insomnie perdurent avec 50 % présentant toujours les troubles 8 ans après le TC [17].

### Hypersomnolence

Dans les suites immédiates d'un TC il existe souvent une période d'hypersomnolence initiale transitoire [18]. La plainte d'hypersomnolence est fréquente dans cette population et la méta-analyse de Mathias et Alvaro en 2012 en estimait la prévalence à distance de la phase initiale à environ 50 % [6]. Ce symptôme semble plus fréquent dans les suites de TC sévères [19]. En pratique clinique les patients post TC présentent deux profils de troubles de l'éveil : un trouble de la vigilance avec une somnolence diurne excessive et une pleiosomnie avec un temps du sommeil augmenté sur les 24 heures sans nécessairement une plainte de somnolence. La plainte est par ailleurs souvent sous-estimée par les patients [18,20,21]. Imbach et al. [20] ont mis en évidence une discordance importante entre la somnolence subjective et objective et le temps de sommeil estimé et

**Tableau 2** Les troubles du sommeil associés aux traumatismes crâniens.

	Prévalence	Dépistage/diagnostique	Traitements
Insomnie (symptômes)	50–72 %	Anamnèse, agenda du sommeil, actimétrie Importance d'écarter un trouble de rythme circadien, un ESPT et des troubles de l'humeur comorbides	TCC, mélatonine LP, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (doxépine)
Somnolence	50–67 %	ESS, PSG (pour écarter un SAS) et TILE Attention à la prise de traitement sédatif	Luminothérapie, traitements stimulant
Narcolepsie	3–8 %	PSG + TILE, taux d'hypocrétine dans le LCR Attention à la prise des antidépresseurs,	Traitement stimulant et anti-cataleptique
Pleiosomnie	11–25 %	Actimétrie, PSG de 24 heures Attention à la prise de traitement sédatif	Luminothérapie et traitement stimulant
SAS	25 %	Anamnèse, STOPBANG, PV ou PSG Attention à la iatrogénie (Benzodiazépines, Baclofène, opiacées)	PPC, OAM, évaluation ORL
Syndrome des jambes sans repos	32 %	Anamnèse et IRLSS (non validée dans la population TBI). Ecarter une carence martiale/iatrogénie	Agonistes dopaminergiques, $\alpha$ -2- $\delta$ ligands, antalgiques forts
Mouvements périodiques nocturnes	7–25 %	PSG Ecarter une carence martiale/iatrogénie	Agonistes dopaminergiques
Troubles circadiens	11–36 %	Anamnèse, agenda du sommeil, actimétrie et dosages de mélatonine	Mélatonine, luminothérapie horaires adaptés et éviction des écrans le soir
Parasomnies	25–42 %	Anamnèse, PSG + vidéo	Mélatonine, clonazepam

objectif chez des patients post TC comparé à des contrôles sain. Dans cette étude, la prévalence de la somnolence objective définie comme une latence d'endormissement moyenne sur les TILE < 8 minutes était de 57 % chez les patients TC. À noter que la présence d'endormissements en sommeil paradoxal (SOREMP) n'était pas rapportée dans cette étude ne permettant pas d'évoquer un profil de narcolepsie secondaire. On retrouve cependant dans la littérature des descriptions de cas de narcolepsie post TC [22] et dans certaines études utilisant les critères diagnostiques classiques (latence d'endormissement < 8 minutes avec  $\geq 2$  endormissements en sommeil paradoxal) une narcolepsie a été retrouvé chez 6–8 % des patients [18]. De plus devant la prescription très fréquente de traitements antidépresseurs dans cette population avec en conséquence une diminution des endormissements en sommeil paradoxal il est possible que dans certains cas le diagnostic n'ait pas pu être établi.

Dans l'étude d'Imbach, le temps moyen de sommeil était augmenté d' 1,2 heures ( $p < 0,00005$ ) sur l'actimétrie avec un temps de sommeil total (TST) également plus long sur la PSG ( $419 \pm 7$  vs  $392 \pm 10$  minutes  $p < 0,005$ ) chez les TC. La pleiosomnie, définie comme une augmentation du temps du sommeil > 2 heures par rapport au temps du sommeil estimé avant le TC, est associé avec les TC les plus sévères et

les hémorragies intracrâniennes [20]. Elle peut se chroniquer : 27 % des patients post TC ont toujours une plainte de pleiosomnie à 3 ans [9] avec un retentissement perçu important. Someraueur [18] propose que chez certains patients, la somnolence observée post TC serait due à une insuffisance du sommeil : les patients ne sont pas adaptés à la présence d'une pleiosomnie et leur temps du sommeil (basé sur leurs besoins du sommeil avant le TC) n'est pas suffisant. Enfin, bien que les plaintes de fatigue et de somnolence puissent se présenter de façon indépendantes [23] elles sont le plus souvent imbriquées chez les patients TC soulignant l'importance d'utiliser les outils adaptés pour l'évaluation de l'hypersomnolence.

### Troubles du rythme circadien

Les troubles circadiens sont également fréquents dans les suites d'un TC et sont le plus souvent représentés par le retard de phase, ou dans certains cas un rythme veille sommeil très irrégulier [24]. Les plaintes de difficultés d'endormissement et de somnolence matinale étant régulièrement attribuées à tort à une insomnie, les troubles circadiens dans cette population sont probablement sous diagnostiqués. Les études des profils de sécrétion de mélatonine ont objectivées des résultats hétérogènes [25–27].



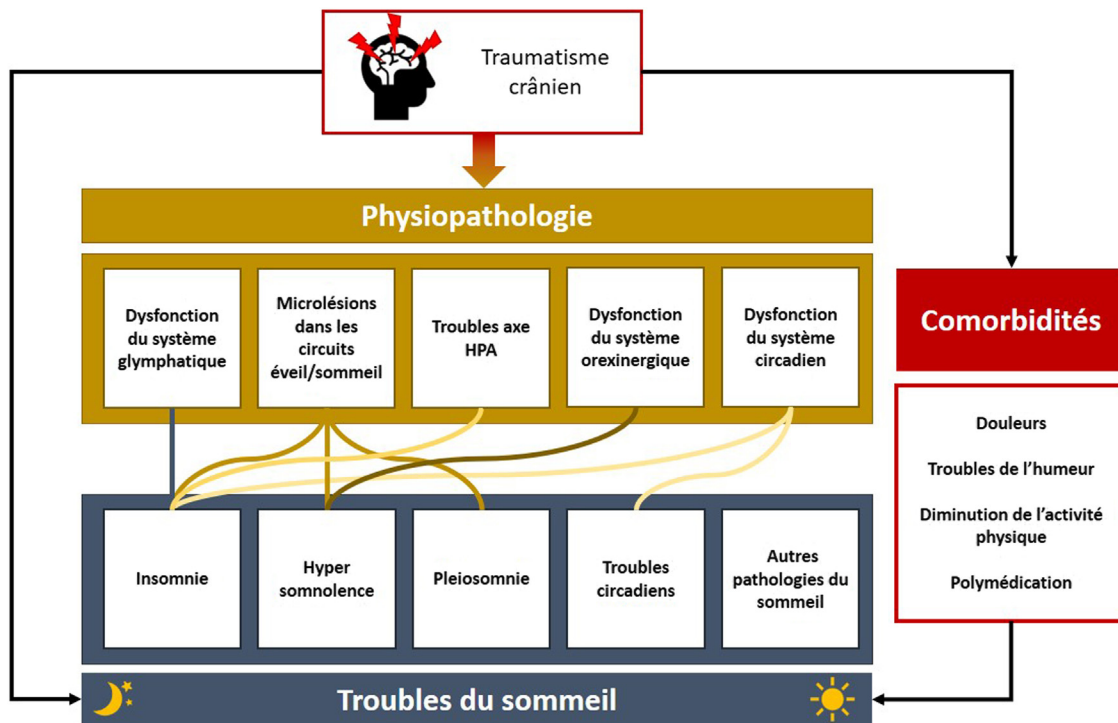


Figure 1. Pathophysiologie et troubles du sommeil.

Cependant une étude combinant actimétrie, mélatonine et mesure de température par Ayalon et al. a démontré une prévalence d'anomalies circadiennes de 36 % [24], avec à la fois une diminution de la quantité de mélatonine sécrété mais aussi profil de sécrétion tardive [28].

### Troubles respiratoires du sommeil

La méta-analyse de Mathias et Alvaro démontre qu'un SAS (sans précision de l'IAH) est retrouvé chez 25 % des patients [6]. L'évaluation est souvent perturbée par la consommation de médicaments susceptibles d'augmenter l'incidence et la sévérité des troubles respiratoires nocturnes (ex. : Baclofène, opiacés ou autres antalgiques). Une augmentation des apnées obstructives et centrales a été démontrée chez des patients post TC traités par opiacés [29]. Par ailleurs la présence d'un SAS semble avoir des conséquences sur la rééducation post TC avec notamment une diminution démontrée de l'attention soutenue et des capacités mnésiques dans cette population [30].

### Troubles moteurs

Peu d'études se sont intéressées spécifiquement aux troubles moteurs du sommeil dans cette population. La prévalence des impatiences et du syndrome des jambes sans repos (SJSR) est estimé à 2,7–32 % [31,32] et les mouvements périodiques nocturnes (MPN) sont retrouvés chez 7–35 % des patients [10,33]. Cependant devant le nombre restreint d'études et l'hétérogénéité des chiffres de prévalence retrouvés ces données sont à interpréter avec précautions.

### Autres plaintes et pathologies du sommeil

D'autres pathologies du sommeil ont été rapportées post TC, avec une plainte de parasomnie chez 42 %, une peur de l'endormissement, des cauchemars fréquents et un sentiment de peur au moment de l'éveil [34]. Les études en polysomnographies rapportent effectivement une fréquence accrue des parasomnies (25 %) et une perte d'atonie en SP (13 %) [10,33].

### Pathophysiologie

#### L'insomnie : impact sur les réseaux neuronaux

Les réseaux neuronaux qui régulent le sommeil sont complexe et peuvent être impactés à plusieurs niveaux dans un contexte de TC (Fig. 1). Dans les suites d'un TC, la destruction des cellules et des réseaux neuronaux occasionne à la fois la libération de molécules intracellulaires et excitotoxiques, la disruption de la barrière hématoencéphalique, une sécrétion modifiée des neurotransmetteurs avec une perte d'autorégulation et une neuroinflammation [35].

Les modifications neuropathologiques et neurophysiologiques qui sous-tendent les troubles du sommeil restent peu connues et la plupart des patients, surtout ceux avec un TC léger, n'ont pas de lésions évidentes à l'imagerie dans les régions impliquées dans le contrôle de l'éveil et du sommeil. Il est proposé que des microlésions directes ou secondaires dans le tronc cérébral pourraient être responsable de lésions dans les circuits qui sous-tendent l'éveil [20] plutôt que dans les circuits du sommeil : une étude récente

de 8 cerveaux des patients TC post mortem a démontré une perte neuronale dans certains noyaux impliqués dans l'éveil : les neurones sérotoninergiques du raphé dorsale, les neurones noradrénergiques du locus ceruleus et les neurones histaminergiques du noyau tuberomammillaire [36].

La manque de relation entre les lésions neuronales dans les circuits du sommeil ou de l'éveil et l'insomnie est probablement liée au fait que la pathophysiologie de l'insomnie est complexe et multifactorielle. Le modèle de Spielman propose que l'insomnie chronique soit une conséquence de l'interaction entre un facteur prédisposant, un stress aiguë et la mise en place par la suite de facteurs d'entretien [37,38]. L'insomnie chronique est fréquente en population générale, dans laquelle les facteurs précipitants peuvent être minimes. Dans ces cas, l'interaction entre les facteurs prédisposants et d'entretien joue un rôle important. Montgomery propose que ce modèle à trois dimensions pourrait expliquer l'apparition d'une insomnie malgré l'absence de lésion neurologique évidente chez les patients TC. Ainsi le facteur précipitant n'est pas nécessairement la lésion cérébrale mais plutôt le stress émotionnel, les facteurs liés à l'hospitalisation ou les éléments psychiatriques tels une dépression ou un état de stress post-traumatique [13]. Certains éléments associés au TC peuvent devenir facteurs d'entretien : les troubles de l'humeur, les douleurs chroniques, une diminution de l'activité physique, une diminution de l'exposition à la lumière du jour et une fatigue avec augmentation du temps passé au lit. Cependant l'insomnie n'est pas systématique dans les suites d'un TC : chez ces patients il est possible que les facteurs prédisposant ou d'entretien soient peu présents ou potentiellement masqués par les lésions dans les circuits d'éveil.

La découverte du système glymphatique [39] ouvre de nouvelles perspectives physiopathologiques pour expliquer la relation bidirectionnelle constatée entre le TC et les troubles du sommeil. Le système glymphatique est actif pendant le sommeil lent et permet la clairance des déchets métaboliques des espaces péri-vasculaires cérébraux vers le liquide cérébro-spinal. Une diminution dans la fonction glymphatique due à une insomnie ou à un sommeil fragmenté avec une diminution du temps du sommeil lent profond est associée à une accumulation des biomarqueurs associés à un TC tels que le glial fibrillary acidic protein S100B et l'enolase [40]. Chez le rat un sommeil fragmenté retarde la récupération après un AVC [41]. Le rôle important du système glymphatique dans l'élimination des protéines tau et amyloïde des espaces périvasculaires pourrait expliquer l'association connue entre les TC (principalement les TC à répétition) et les troubles neurodégénératifs. Il est intéressant de noter que le sodium oxybate, qui augmente le temps du sommeil lent profond, accélère la récupération post AVC chez le rat [42].

### L'hypersomnie : modifications du système à orexine et de l'axe HPA

En plus de lésions dans les réseaux neuronaux de l'éveil, le constat de cas de narcolepsie post TC, a focalisé les études sur la fonction du système à orexine. Dans les modèles animaux, une diminution importante de la sécrétion d'orexine

est constatée dans les suites d'un TC expérimental et serait potentiellement modulée par une diminution de glutamate présynaptique au niveau des neurones à orexine dans l'hypothalamus [43]. La diminution de la sécrétion d'orexine est accompagnée de modifications comportementales proche de celles observées chez l'humain et qui sont améliorées après normalisation des taux d'orexine. Chez l'homme, une modification des taux de glutamate a été constatée dans les 24 heures qui suivent un TC [44] avec une diminution du taux d'orexine dans le liquide céphalo-rachidien (ORX-LCR) dans les premiers jours après un TC modéré à sévère chez 95 % des patients, et qui se normalise dans la majorité des cas au cours des 6 premiers mois [45]. Chez 3 sur 4 patients avec un taux d'ORX-LCR toujours effondré, un profil narcoleptique a été confirmé [45]. Dans une étude post-mortem de la même équipe, une perte partielle des neurones à orexine a été observée [46]. La perte d'orexine, si elle peut en partie expliquer la somnolence, ne suffit pas à expliquer le tableau fréquemment observé d'augmentation des durées de sommeil (une somnolence sévère est observée chez les narcoleptiques, mais sans augmentation du temps du sommeil sur les 24 heures) : il est donc probable que d'autres mécanismes de lésions diffuses des systèmes d'éveil soient impliqués dans la pleiosomnie [47,48].

Des anomalies de la sécrétion de cortisol sont également observées et les lésions de l'axe HPA semblent fréquentes post TC sévère et pourraient potentiellement contribuer à la pleiosomnie [49,50]. Les études polysomnographiques démontrent une augmentation du temps du sommeil lent profond chez les patients ayant une pleiosomnie, même à distance (plusieurs mois) du TC. La cause de cette augmentation de sommeil lent profond n'est pas encore élucidée : il a été avancé qu'elle pourrait être occasionnée par le traumatisme, ou encore qu'elle pourrait jouer un rôle dans la récupération neurologique en participant aux processus de régénération et de plasticité synaptique [51,52]. Chez le rat, la récupération post TC expérimental est ralentie par une privation du sommeil [41,53] et les troubles du sommeil sont associés à une récupération des fonctions motrices plus lente et moins complète [54].

### Les troubles du rythme circadien : lésions des réseaux de l'horloge biologique

La physiopathologie des troubles de rythme circadien a été étudiée au travers d'études d'expression génétique chez le rat post TC expérimental [55], et confirmée chez l'humain [56] avec une expression anormale de *Per2*, *Clock*, and *Bmal1* chez les patients post TC avec des troubles du sommeil. L'horloge biologique est synchronisée par la mélatonine. Sa sécrétion continue et contrôlée par une voie polysynaptique qui relie le noyau suprachiasmatique à la glande pinéale, et peut être facilement interrompu par des lésions intracrâniennes (ou médullaires hautes en cas de polytraumatisme). Bien que les études soient contradictoires, les données récentes [24,28] objectivent des diminutions à la fois dans la concentration et dans le profil de sécrétion de la mélatonine. Dans les modèles animaux une diminution des récepteurs MT1 et MT2 est également observée [57] et pourrait impacter l'efficacité d'un éventuel traitement

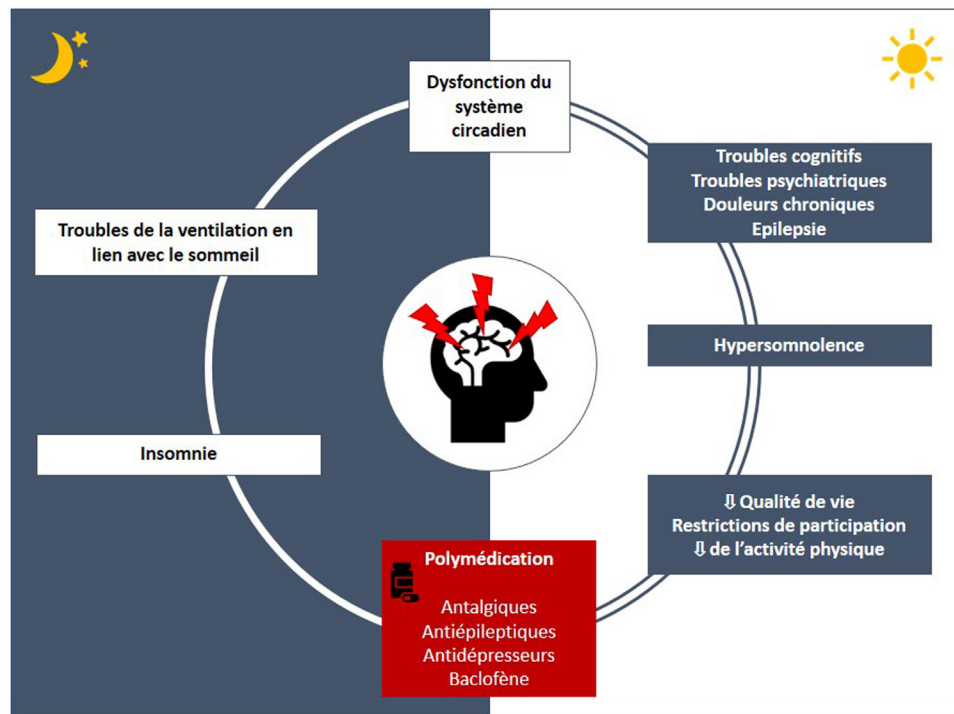


Figure 2. Troubles veille-sommeil, traumatisme crânien et impact sur la rééducation.

par mélatonine. La relation entre les TC et les troubles circadiens semble bidirectionnelle : le TC affecte les mécanismes de l'horloge mais les troubles circadiens affectent la récupération neurologique : chez le rat, l'absence de synchroniseurs circadiens (induite par une exposition à une lumière constante pendant 14 jours post TC) est associée avec une moins bonne récupération [58]. Enfin le rôle des modifications comportementales et d'exposition aux synchroniseurs externes ne doivent pas être négligées (hospitalisations prolongées en réanimation, post réanimation, service de rééducation, interruption ou modification des rythmes professionnels et des interactions sociales...).

### Les autres troubles du sommeil

Les études sur la pathophysiologie manquent pour les troubles respiratoires, les troubles moteurs et les parasomnies.

### Dépistage des troubles du sommeil post TC

Du fait de la relation bidirectionnelle entre la lésion traumatique et les troubles du sommeil (Fig. 2), une collaboration étroite entre les services de rééducation et les unités de pathologies du sommeil pourrait permettre d'optimiser le dépistage et d'améliorer le parcours patient. En effet les plaintes de sommeil, principalement d'hypersomnie, sont souvent sous-estimées par les patients impliquant la nécessité d'une recherche active des troubles, par le biais d'un interrogatoire adapté du patient et de ses proches/aidants et au moyen d'échelles adaptés et validées tout en prenant en compte les facteurs confondants et les limites de

ces dernières en raison de troubles cognitifs plus ou moins marqués.

### Hypersomnie

La plainte de somnolence est en effet régulièrement identifiée par l'entourage devant la présence d'accès de sommeil diurne ou d'un allongement des temps de sommeil comparativement aux besoins préalables au TC. L'auto-évaluation basée sur le score d'Epworth (ESS) pourrait donc sous-estimer la sévérité de l'hypersomnolence. Dans ces situations l'actimétrie pourrait permettre de dépister une potentielle pleiosomnie mais avec des résultats discordants pour cette population dans la littérature (cf. infra). Le diagnostic définitif reposera donc sur la PSG et la réalisation de TILE (pour quantifier la somnolence et dépister une narcolepsie) ainsi qu'un enregistrement polysomnographique de 24 heures pour évaluer la pleiosomnie avec un temps du sommeil > 660 minutes sur les 24 heures. Une ponction lombaire pour mesurer le taux d'hypocrétine peut être indiquée devant un tableau clinique compatible avec la narcolepsie quand les résultats des TILE sont discordants, surtout en cas de prise d'antidépresseur.

### Insomnie

Le dépistage de l'insomnie post TC repose le plus souvent sur l'utilisation de questionnaires (ex. the Pittsburgh Sleep Quality Index (PQSI) développé par Bysse [59], validé dans la population TC [60] avec ou sans agenda du sommeil et actimétrie. Pour évaluer la sévérité de l'insomnie chez les patients post TC, l'Insomnie severity index (ISI) [61] démontre une bonne validité avec des seuils habituels utilisés en population générale [62]. Afin d'aiguiller



la prise en charge des patients il est important de distinguer l'insomnie aiguë (précipitée par l'évènement traumatique), d'une insomnie chronique, potentiellement présente avant le TC, et aggravée dans les suites de l'accident. Il est également important de distinguer la plainte d'insomnie d'endormissement d'un retard de phase, avec une insomnie occasionnée par un horaire de coucher inadapté et une heure de lever tardive les jours de repos. Dans notre expérience, dans la population des patients TC jeune adulte, un retard de phase, alimenté par une utilisation inadaptée des écrans le soir et un manque d'exposition à la lumière du jour le matin (hospitalisation prolongée à la phase initiale puis désinsertion socioprofessionnelle à plus long terme) est fréquent. Le dépistage actif des co-morbidités de l'insomnie, notamment les autres troubles du sommeil mais aussi les troubles anxieux, dépressif, douloureux et un éventuel état de stress post traumatique (ESPT) est essentiel pour la prise en charge ultérieure.

## Troubles circadiens

Le diagnostic des troubles circadiens est parfois délicat, et la fiabilité de l'agenda du sommeil souvent discutable en fonction du degré d'atteinte cognitive liée à la lésion. L'actimétrie pourrait permettre d'évaluer avec une plus grande fiabilité les rythmes veille sommeil sur une période de plusieurs jours à plusieurs semaines mais sa sensibilité dans cette population a fait l'objet de publications discordantes. Chez les patients hospitalisés cet outil semble malgré tout intéressant pour évaluer les temps de sommeil et d'éveil comme suggéré par Bigué et al. [63]. A contrario dans une large cohorte de 227 patients avec TC et plainte de mauvais sommeil Zeitzer et al., ont démontré que l'actimétrie sous estimait le niveau de fragmentation du sommeil avec une faible concordance avec les données de polysomnographie [64].

La sécrétion de mélatonine donne une mesure fiable de l'activité de la glande pinéale et donc du rythme circadien mais sa réalisation est parfois complexe (nécessité d'équipe expérimentée). Le mesure du DMLO (dim light mélatonine onset) utilisant les mesures itératives salivaires permet d'identifier un retard ou avance de sécrétion associée avec des troubles du rythme circadien [65]. Cependant, les mesures itératives salivaires ne permettent pas de quantifier la sécrétion totale de mélatonine et donc d'évaluer une interruption potentielle de la voie polysynaptique entre la rétine et la glande pinéale [66]. Devant un rythme veille-sommeil très irrégulier ou une actimétrie d'interprétation difficile, la mesure urinaire sur 24 heures du 6-sulphatoxy mélatonine (6-SMU), un métabolite de la mélatonine, est indiqué et permet d'évaluer la sécrétion sur les 24 heures et le profil (normal, en avance ou en retard de phase).

## Un syndrome d'apnée du sommeil

Les apnées obstructives, accompagnées d'un ronflement et de pauses respiratoires peuvent être constatées par les soignants pendant la période initiale d'hospitalisation. L'évaluation des troubles respiratoires est parfois complexe chez les patients polytraumatisés et, chez le patient trachéotomisé doit être fait canule fermée post sevrage de la ventilation pour les apnées obstructives. Les céphalées

(± matinales) et la somnolence sont très fréquentes post TC et constituent autant de facteurs confondants. Aucune échelle de dépistage spécifique n'a été validée à ce jour dans la population de patients souffrants d'un TC chronique [45] mais en rééducation, chez les patients TC modéré à sévère, le score STOP-BANG (Snoring, Tired, Observed, Blood Pressure, Body Mass Index, Age, Neck Circumference, and Gender) et le Multivariable Apnea Prediction Index (MAPI) score semble plus performants que l'échelle de Berlin [67]. Le dépistage du SAS nécessite donc une exploration du sommeil classique, soit par polygraphie nocturne, soit par PSG, (notamment en cas de sommeil discontinu ou décalé) dont les indications doivent être élargies en raison de la faible spécificité des symptômes et de la consommation fréquentes de molécules pourvoyeuses d'évènements respiratoires (Baclofène, opiacés, benzodiazépines...). Une nuit d'enregistrement est suffisante en raison d'une faible variabilité inter nuit de l'IAH [68].

## Les troubles moteurs

Les impatiences sont parfois difficiles à distinguer des douleurs (d'allures neuropathiques ou nociceptives dans un contexte de polytraumatisme), et il est important de rechercher des éléments évocateurs d'un SJSR parfois atypique, notamment l'exacerbation par l'immobilité, le soulagement par les mouvements et l'évolution selon un rythme circadien. Une PSG à la recherche de MPN permet parfois de conforter un diagnostic incertain mais là encore ces mouvements ne doivent pas être confondus avec la survenue fréquente de « spasmes » du réflexe de flexion spinale (notamment en cas d'atteinte associée de la moelle épinière). L'échelle de l'IRLS [69] qui évalue la sévérité du SJSR, n'a pas été validée chez les patients TC à notre connaissance.

Les parasomnies sont encore une fois souvent constatées par les aidants (amnésie des épisodes). Les cauchemars, et notamment les « flashbacks » répétés d'un évènement traumatique (qui caractérisent un ESPT) nécessitent une prise en charge adaptée. Les autres parasomnies, surtout si elles sont fréquentes et/ou associées à une mise en danger ou à des antécédents traumatiques au cours du sommeil sont une indication de vidéo-PSG. Les parasomnies avec éveil incomplet présentes chez l'enfant peuvent être « réactivées » par une privation du sommeil, des horaires irréguliers et la prise de traitements sédatifs. Il est important de rechercher les antécédents de parasomnies dans l'enfance et les antécédents familiaux. Enfin, une épilepsie post traumatique et la survenue de crises nocturnes sont à rechercher, surtout si la description des évènements nocturnes évoque des mouvements stéréotypés, fréquents et répétés au cours de la nuit.

## Prise en charge des pathologies du sommeil post TC

### Insomnie aiguë

L'insomnie aiguë est fréquente dans les suites d'un TC, et il est essentiel d'essayer de travailler précocement sur les conditions et horaires de coucher, de traiter efficacement les douleurs et l'anxiété comorbides voir de proposer ponctuellement une prise en charge par traitement hypnotique,

antidépresseur sédatif (doxépine) ou anxiolytique temporaire. Devant les effets bénéfiques théoriques du sommeil lent profond pour optimiser la récupération post TC, les traitements responsables d'une diminution de la quantité de sommeil lent profond (ex. les dérivés de benzodiazépines) sont à éviter si possible, mais les données sur les effets du Zopiclone et du Zolpidem sur l'architecture du sommeil sont hétérogènes et les études chez les patients post TC manquent. Au cas par cas d'autres traitements peuvent être proposés : antihistaminiques, neuroleptiques, autres antidépresseurs sédatifs (ex. Mirtazapine) et les  $\alpha$ -2- $\delta$  ligands sont souvent utilisés mais sans études spécifiques chez les patients TC. L'association de l'insomnie et d'une agitation vespérale est souvent traitée par des neuroleptiques atypiques (ex olanzapine). Une attention particulière doit être consacrée à l'apparition d'effets secondaires notamment en cas de prescription de neuroleptiques atypiques (troubles cognitifs, effets parkinsoniens) chez les patients post TC. Les médicaments qui augmentent la quantité de sommeil lent profond (e.g. sodium oxybate, mirtazapine et clonidine) représentent des pistes intéressantes pour de futures études : une étude chez le rat a démontré une récupération accélérée après traitement par sodium oxybate dans la suite d'un accident vasculaire cérébral [42].

## Insomnie chronique

Les insomnies chroniques (durée > 3mois) chez les patients TC sont souvent négligées : dans l'étude de Ouellet et al., 60 % des patients avec insomnie 8 ans après leur TC n'avaient pas de traitement spécifique [17]. Il est important d'identifier et traiter les pathologies associées, notamment un ESPT, un trouble d'humeur et des douleurs chroniques.

Le traitement de première ligne pour l'insomnie chronique en population générale est la thérapie cognitive et comportementale TCC [70,71] avec une diminution de la latence d'endormissement et une augmentation du temps du sommeil [72]. Comparés aux traitements pharmacologiques les effets positifs de la TCC durent plus longtemps, avec moins d'effets secondaires [73]. Cette technique a bénéficié d'essais randomisés spécifiques chez les patients TC. Une équipe australienne a récemment démontré l'intérêt de la TCC non seulement sur la qualité du sommeil mais également sur la fatigue avec un bénéfice maintenu à moyen terme (à 2 mois de la prise en charge) et supérieur à l'éducation thérapeutique seule (groupe contrôle) [74]. Cette étude soulignait également la nécessité d'adapter le contenu des séances pour une meilleure accessibilité aux patients avec atteintes cognitives. Une méta analyse récente de la TCC chez les patients post TC confirme une amélioration significative sur les scores ISI et le PQSI [75]. Les modalités de TCC les plus efficace pour ces patients restent à définir, mais devant l'hétérogénéité des tableaux cliniques post TC il est préférable que les séances soient organisées en individuel, menées par un psychologue formé à la TCC (et aux spécificités de la lésion cérébrale), et adaptées au niveau de compréhension du patient et en présence des proches. Le développement des e-TCC à distance reste à évaluer mais offre des perspectives intéressantes d'amélioration de l'accès aux soins chez ces patients en situations de handicap.

Certains adjuvants à la TCC sont à envisager au cas par cas au premier rang desquels l'activité physique et la prescription de mélatonine. Une méta analyse récente de Tramontano et al., suggère qu'une augmentation de l'activité physique est bénéfique sur le sommeil et peut être utilisée en association à la TCC [76]. Une étude randomisée et contrôlée de la mélatonine en libération prolongée (LP) chez les patients ayant des troubles du sommeil post TC a montré un effet bénéfique sur la quantité et la qualité du sommeil [77]. Une étude comparant la mélatonine et l'amitriptyline chez les patients TC sans bras placebo n'a pas constaté de différence entre les deux traitements sur le sommeil mais les patients traités par mélatonine constataient une meilleure qualité de l'éveil et de la vigilance [78].

## Les troubles circadiens

Un retard/avance de phase, ou un sommeil en libre cours pourraient contribuer à limiter la participation des patients post TC à la rééducation et leur réinsertion socioprofessionnelle. Les facteurs d'entretien doivent être recherchés systématiquement et faire l'objet d'une prise en charge en éducation thérapeutique. Ils comprennent une exposition faible à la lumière du jour, une réduction des interactions sociales et des rythmes imposés par le travail, une utilisation excessive d'écrans le soir et des horaires irréguliers. Une fois le trouble confirmé par agenda du sommeil, actimétrie et au besoin par dosages de mélatonine, le traitement combinera la mélatonine et l'exposition lumineuse le matin (luminothérapie si besoin qui a par ailleurs démontré une efficacité sur d'autres paramètres cognitifs et sur l'asthénie dans cette population [79,80]. Chez les patients pour qui la suppression de la sécrétion de mélatonine est confirmée, un traitement par mélatonine LP est indiqué avec une prise 2 heures avant le coucher. Pour les troubles de profil sans anomalie quantitative, la mélatonine en libération immédiate (LI), avec une prise de 0,5 mg 4 heures avant le coucher, suivi par l'éviction des écrans et une deuxième prise de 2 mg au coucher avec un heure de lever fixe et un temps du sommeil adapté aux besoins (potentiellement plus long que le temps du sommeil habituel avant le TC) est indiqué. Les horaires de prise peuvent être modulés progressivement si besoin. Si une somnolence matinale à la suite de la prise de mélatonine perdure après quelques jours il faut évoquer un profil métaboliseur lent. Une avance de l'heure de prise ou une diminution de la posologie est alors à envisager. Si une somnolence matinale est constatée après la prise de la mélatonine en LP un essai de mélatonine en libération immédiate (LI) est indiqué. La durée de traitement par mélatonine dépend de la sécrétion endogène. Chez un patient ayant une abolition de la sécrétion à distance de son accident, un traitement par mélatonine LP à vie sera probablement nécessaire. Chez les patients ayant des profils anormaux des essais de sevrage, une fois le rythme veille-sommeil stabilisé et les comportements optimisés sont indiqués.

## L'hypersomnolence

La première étape repose toujours sur l'évaluation de la part iatrogène (opiacés, anti-épileptiques...) le dépistage des diagnostics différentiels (autres troubles du sommeil notamment SAS) et de facteurs confondants (douleurs,

dépression...). Devant une narcolepsie secondaire ou une Hypersomnolence confirmée (par PSG +TILE +PSG de 24heures), un traitement par stimulant peut être proposé [81]. Une méta analyse récente de Sheng et al. a confirmé un effet bénéfique du Modafinil sur la somnolence mais sans bénéfice sur la fatigue post TC [82]. Cependant les effectifs des études étaient faibles et les niveaux de preuve jugés insuffisants pour recommander formellement le Modafinil dans la prise en charge de la somnolence post TC. Les études sur le méthylphenidate se sont focalisées principalement sur les améliorations potentielles du fonctionnement cognitif avec le constat d'un seuil d'efficacité assez étroit [83]. Une seule étude a confirmé une efficacité du méthylphénidate sur la vigilance diurne [84]. Les nouveaux traitements stimulants (pitolisant, solriamfétole et sodium oxybate) n'ont pas été étudiés à ce jour chez les patients post TC.

Plusieurs auteurs se sont intéressés aux bénéfices de la luminothérapie dans cette indication et ont conclu à un effet bénéfique de la lumière (surtout la lumière bleue) à la fois sur les systèmes d'éveil mais aussi sur l'horloge circadienne post TC. Une étude randomisée en double aveugle de Killgore [85] a confirmé un effet bénéfique de la lumière bleue versus placebo sur la somnolence subjective (ESS) et objective (TILE). Différentes modalités d'administration de la luminothérapie sont possibles (lampe, appareil portable, lumière naturelle). Bien que la somnolence diurne puisse être améliorée par les traitements stimulants le traitement de la pleiosomnie post TC n'est toujours pas clairement défini et semble peu sensible aux traitements stimulants [86].

### Les troubles respiratoires

Devant les effets négatifs et confondants d'un éventuel SAS sur les fonctions cognitives [30] un traitement par Pression

positive continue (PPC) ou par orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) est à proposer sur les mêmes indications qu'en population générale en l'absence de données spécifiques. (e.g. chez les patients ayant un SAS sévère (IAH > 30) ou un SAS modéré (IAH > 15 et < 30) accompagné d'une somnolence ou de facteurs de risque cardiovasculaires). Une étude par Castriotta démontre l'efficacité du traitement des apnées par PPC dans cette population mais sans amélioration de la vigilance évaluée objectivement par les TILE [81]. Les apnées centrales sont fréquentes, principalement chez les patients traités par opiacés. Un sevrage des traitements pharmacologiques est à proposer si possible, mais une ventilation auto asservie ou à deux niveaux de pression est parfois nécessaire.

### Les troubles moteurs

Encore une fois il est important d'écartier avant tout la iatrogénie et la carence martiale chez tout patient présentant des impatiences et/ou des mouvements périodiques nocturnes. En cas de doute diagnostique devant un SJSR atypique, des « douleurs neuropathiques » à recrudescence vespérales et soulagées par le mouvement, une agitation vespérale chez un patient non communiquant ou des « spasmes » des membres inférieurs un test thérapeutique par agoniste dopaminergique est parfois proposé à titre empirique. Les dernières recommandations internationales mettent les  $\alpha$ -2- $\delta$  ligands en premier ligne pour le traitement du SJSR en raison de l'absence de complications à type de syndrome d'augmentation. Chez les patients post TC les effets secondaires (prise de poids et sédation diurne) peuvent être importants et en pratique clinique de routine nous préférons les agonistes dopaminergiques en première ligne à la posologie minimale efficace et avec une surveillance pour l'apparition d'un syndrome d'augmentation.

**Tableau 3** Calendrier de recherche et futures directions dans la population de patient TC.

Champ thématique	Perspectives	Rationnel
Physiopathologie	Préciser la physiopathologie de la somnolence post TC et identifier des phénotypes spécifiques Étudier et préciser la chronologie des troubles du sommeil et de la vigilance	Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et proposer une prise en charge personnalisée Définir l'histoire naturelle des troubles pour préciser le calendrier d'évaluation et améliorer le parcours patient
Dépistage	Sensibiliser les acteurs de la prise en charge du patient TC (rééducateurs, proches, aidants...) Améliorer l'accessibilité aux évaluations du sommeil et les collaborations somnologie/réadaptation Développement d'outils adaptés favorisant l'hétéro évaluation et l'analyse objective	Limiter le sous (retard) diagnostique des troubles du sommeil Amélioration du parcours patient  Amélioration de la fiabilité des techniques de dépistage
Prise en charge	Étudier les bénéfices de la prise en charge des troubles du sommeil sur des critères de jugement d'intérêt spécifiques (cognitifs, participation en réadaptation, récupération neurologique, réinsertion socioprofessionnelle...) Étudier l'impact de la modulation de l'architecture du sommeil sur la récupération neurologique	Renforcer le rationnel pour un dépistage actif et systématique des troubles du sommeil dans cette population spécifique  Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques

Si les mouvements périodiques nocturnes sont responsable d'une fragmentation du sommeil importante, un traitement par agoniste dopaminergique est indiqué. Pour le moment aucune étude sur le traitement des troubles moteurs chez les TC existe.

## Les parasomnies

Le trouble cauchemar est fréquent post TC, surtout si celui-ci s'accompagne d'un ESPT. L'efficacité de l'Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) sur l'ESPT est établie [87] mais le traitement de premier ligne pour les cauchemars sans ESPT est l'image rehearsal therapy (IRT) [88]. Aucune étude à notre connaissance n'a été réalisée spécifiquement chez les patients post TC dans cette indication. Pour les parasomnies avec éveil incomplet la mise en place d'horaires réguliers avec un temps du sommeil adapté et l'éviction si possible des traitements sédatifs sera proposée en première intention.

La littérature sur les troubles du sommeil post TC met en évidence des lacunes importantes à la fois sur la pathophysiologie, sur le dépistage et sur la prise en charge et dessine des grandes lignes de recherche pour l'avenir (Tableau 3).

## Conclusion

Les troubles du sommeil et de la vigilance sont fréquents dans les suites d'un TC, et ce quelle que soit la sévérité de ce dernier à la phase initiale. La compréhension physiopathologique de cet excès de prévalence a progressé au cours des dernières décennies concernant les troubles de la vigilance, circadiens ou de l'initiation et du maintien du sommeil. Ces troubles restent malgré tout sous ou tardivement diagnostiqués aux dépens de la prise en charge de problématiques cognitives, fonctionnelles, douloureuses ou psychiatriques pourtant souvent comorbides d'un trouble du sommeil. Leur évaluation est largement perturbée par l'existence de facteurs confondants (iatrogénie, douleurs) et l'atteinte cognitive responsable de discordance importante entre les évaluations subjective et objective du sommeil. Cela sous-tend la nécessité d'une démarche de dépistage « critique » (fiabilité de l'auto évaluation ?) et « active » impliquant les proches, les aidants et le développement de collaborations étroites entre les unités de sommeil et les services de réadaptation. La prise en charge multidisciplinaire et adaptée qui en découle pourrait avoir des bénéfices spécifiques chez ces patients notamment dans le champ de la réadaptation et de la réinsertion socioprofessionnelle même si ces bénéfices restent à démontrer dans des études randomisées de grande ampleur.

## Remerciements

Le Sleep Lab Initiative In PMR Group (SLIIP Group) et notamment M. Lebreton Marius, et Dr Levy Jonathan pour relecture, conseils et commentaires.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, Buckova V, Majdan M, Psota M, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe: a living systematic review. *J Neurotrauma* 2021;38:1411–40, <http://dx.doi.org/10.1089/NEU.2015.4126>.
- [2] Masson F, Thicoipe M, Aye P, Mokni T, Senjean P, Schmitt V, et al. Epidemiology of severe brain injuries: a prospective population-based study. *J Trauma* 2001;51:481–9, <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-200109000-00010>.
- [3] Kosch Y, Browne S, King C, Fitzgerald J, Cameron I. Post-traumatic amnesia and its relationship to the functional outcome of people with severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2010;24:479–85, <http://dx.doi.org/10.3109/02699051003610417>.
- [4] Gauthier S, LeBlanc J, Seresova A, Laberge-Poirier A, A. Correa J, Alturki AY, et al. Acute prediction of outcome and cognitive-communication impairments following traumatic brain injury: the influence of age, education and site of lesion. *J Commun Disord* 2018;73:77–90, <http://dx.doi.org/10.1016/J.JCOMDIS.2018.04.003>.
- [5] de Guise E, Degré C, Beaujean O, Julien J, Lague-Beauvais M, Dagher J, et al. Comparison of executive functions and functional outcome between older patients with traumatic brain injury and normal older controls. *Appl Neuropsychol Adult* 2020;29:1–13, <http://dx.doi.org/10.1080/23279095.2020.1862118> [cited 30 Jan 2022].
- [6] Mathias JL, Alvaro PK. Prevalence of sleep disturbances, disorders, and problems following traumatic brain injury: a meta-analysis. *Sleep Med* 2012;13:898–905, <http://dx.doi.org/10.1016/J.SLEEP.2012.04.006>.
- [7] Chaput G, Giguère JF, Chauny JM, Denis R, Lavigne G. Relationship among subjective sleep complaints, headaches, and mood alterations following a mild traumatic brain injury. *Sleep Med* 2009;10:713–6, <http://dx.doi.org/10.1016/J.SLEEP.2008.07.015>.
- [8] Makley MJ, English JB, Drubach DA, Kreuz AJ, Celnik PA, Tarwater PM. Prevalence of sleep disturbance in closed head injury patients in a rehabilitation unit. *Neurorehabil Neural Repair* 2008;22:341–7, <http://dx.doi.org/10.1177/1545968308315598>.
- [9] Kempf J, Werth E, Kaiser PR, Bassetti CL, Baumann CR. Sleep-wake disturbances 3 years after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1402–5, <http://dx.doi.org/10.1136/JNPN.2009.201913>.
- [10] Verma A, Anand V, Verma NP. Sleep disorders in chronic traumatic brain injury. *J Clin Sleep Med* 2007;3:357–62, <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.26856>.
- [11] Saksvik SB, Karaliute M, Kallestad H, Follestad T, Asarnow R, Vik A, et al. The prevalence and stability of sleep-wake disturbance and fatigue throughout the first year after mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2020;37:2528–41, <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2019.6898>.
- [12] Duclos C, Dumont M, Wiseman-Hakes C, Arbour C, Mongrain V, Gaudreault PO, et al. Sleep and wake disturbances following traumatic brain injury. *Pathol Biol (Paris)* 2014;62:252–61, <http://dx.doi.org/10.1016/J.PATBIO.2014.05.014>.
- [13] Montgomery MC, Baylan S, Gardani M. Prevalence of insomnia and insomnia symptoms following mild-traumatic brain injury: a systematic review and



- meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2022;61:101563, <http://dx.doi.org/10.1016/J.SMRV.2021.101563>.
- [14] Haynes ZA, Collen JF, Poltavskiy EA, Walker LE, Janak J, Howard JT, et al. Risk factors of persistent insomnia among survivors of traumatic injury: a retrospective cohort study. *J Clin Sleep Med* 2021;17:1831–40, <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.9276>.
- [15] Kalmbach DA, Conroy DA, Falk H, Rao V, Roy D, Peters ME, et al. Poor sleep is linked to impeded recovery from traumatic brain injury. *Sleep* 2018;41, <http://dx.doi.org/10.1093/SLEEP/ZSY147>.
- [16] Meares S, Shores EA, Taylor AJ, Batchelor J, Bryant RA, Baguley IJ, et al. The prospective course of postconcussion syndrome: the role of mild traumatic brain injury. *Neuropsychology* 2011;25:454–65, <http://dx.doi.org/10.1037/A0022580>.
- [17] Ouellet MC, Beaulieu-Bonneau S, Morin CM. Insomnia in patients with traumatic brain injury: frequency, characteristics, and risk factors. *J Head Trauma Rehabil* 2006;21:199–212, <http://dx.doi.org/10.1097/00001199-200605000-00001>.
- [18] Sommerauer M, Valko PO, Werth E, Baumann CR. Excessive sleep need following traumatic brain injury: a case-control study of 36 patients. *J Sleep Res* 2013;22:634–9, <http://dx.doi.org/10.1111/JSR.12068>.
- [19] Guilleminault C, Yuen KM, Gulevich MG, Karadeniz D, Leger D, Philip P. Hypersomnia after head-neck trauma: a medicolegal dilemma. *Neurology* 2000;54:653–9, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.54.3.653>.
- [20] Imbach LL, Valko PO, Li T, Maric A, Symeonidou ER, Stover JF, et al. Increased sleep need and daytime sleepiness 6 months after traumatic brain injury: a prospective controlled clinical trial. *Brain* 2015;138:726–35, <http://dx.doi.org/10.1093/BRAIN/AWU391>.
- [21] Imbach LL, Büchele F, Valko PO, Li T, Maric A, Stover JF, et al. Sleep-wake disorders persist 18 months after traumatic brain injury but remain underrecognized. *Neurology* 2016;86:1945–9, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002697>.
- [22] Lankford DA, Wellman JJ, O'Hara C. Posttraumatic narcolepsy in mild to moderate closed head injury. *Sleep* 1994;17:S25–8, <http://dx.doi.org/10.1093/SLEEP/17.SUPPL.8.S25> [PMID: 7701196].
- [23] Cantor JB, Ashman T, Gordon W, Ginsberg A, Engmann C, Egan M, et al. Fatigue after traumatic brain injury and its impact on participation and quality of life. *J Head Trauma Rehabil* 2008;23:41–51, <http://dx.doi.org/10.1097/01.HTR.0000308720.70288.AF>.
- [24] Ayalon L, Borodkin K, Dishon L, Kanety H, Dagan Y. Circadian rhythm sleep disorders following mild traumatic brain injury. *Neurology* 2007;68:1136–40, <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000258672.52836.30>.
- [25] Ponsford JL, Ziino C, Parcell DL, Shekleton JA, Roper M, Redman JR, et al. Fatigue and sleep disturbance following traumatic brain injury—their nature, causes, and potential treatments. *J Head Trauma Rehabil* 2012;27:224–33, <http://dx.doi.org/10.1097/HTR.0B013E31824EE1A8>.
- [26] Shekleton JA, Parcell DL, Redman JR, Phipps-Nelson J, Ponsford JL, Rajaratnam SMW. Sleep disturbance and melatonin levels following traumatic brain injury. *Neurology* 2010;74:1732–8, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e0438b>.
- [27] Steele DL, Rajaratnam SMW, Redman JR, Ponsford JL. The effect of traumatic brain injury on the timing of sleep. *Chronobiol Int* 2005;22:89–105, <http://dx.doi.org/10.1081/CBI-200042428>.
- [28] Grima NA, Ponsford JL, St Hilaire MA, Mansfield D, Rajaratnam SM. Circadian melatonin rhythm following traumatic brain injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2016;30:972–7, <http://dx.doi.org/10.1177/1545968316650279>.
- [29] Martin AM, Almeida EJ, Starosta AJ, Hammond FM, Hoffman JM, Schwartz DJ, et al. The impact of opioid medications on sleep architecture and nocturnal respiration during acute recovery from moderate to severe traumatic brain injury: a TBI model systems study. *J Head Trauma Rehabil* 2021;36:374–87, <http://dx.doi.org/10.1097/HTR.0000000000000727>.
- [30] Wilde MC, Castriotta RJ, Lai JM, Atanasov S, Masel BE, Kuna ST. Cognitive impairment in patients with traumatic brain injury and obstructive sleep apnea. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1284–8, <http://dx.doi.org/10.1016/J.APMR.2007.07.012>.
- [31] Albrecht JS, Wickwire EM. Sleep disturbances among older adults following traumatic brain injury. *Int Rev Psychiatry* 2020;32:31–8, <http://dx.doi.org/10.1080/09540261.2019.1656176>.
- [32] Walker JM, Mulatya C, Hebert D, Wilson SH, Lindblad AS, Weaver LK. Sleep assessment in a randomized trial of hyperbaric oxygen in U.S. service members with post concussive mild traumatic brain injury compared to normal controls. *Sleep Med* 2018;51:66–79, <http://dx.doi.org/10.1016/J.SLEEP.2018.06.006>.
- [33] Castriotta RJ, Wilde MC, Lai JM, Atanasov S, Masel BE, Kuna ST. Prevalence and consequences of sleep disorders in traumatic brain injury. *J Clin Sleep Med* 2007;3:349–56, <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.26855>.
- [34] Kaufman Y, Tzischinsky O, Epstein R, Etzioni A, Lavie P, Pillar G. Long-term sleep disturbances in adolescents after minor head injury. *Pediatr Neurol* 2001;24:129–34, [http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994\(00\)00254-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994(00)00254-X).
- [35] Carron SF, Alwis DS, Rajan R. Traumatic brain injury and neuronal functionality changes in sensory cortex. *Front Syst Neurosci* 2016;10, <http://dx.doi.org/10.3389/FNSYS.2016.00047>.
- [36] Valko PO, Gavrilov YV, Yamamoto M, Noain D, Reddy H, Haybaeck J, et al. Damage to arousal-promoting brainstem neurons with traumatic brain injury. *Sleep* 2016;39:1249–52, <http://dx.doi.org/10.5665/SLEEP.5844>.
- [37] Spielman AJ, Caruso L, Glovinsky P. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am* 1987;10:541–53.
- [38] Ellis JG, Perlis ML, Espie CA, Grandner MA, Bastien CH, Barclay NL, et al. The natural history of insomnia: predisposing, precipitating, coping, and perpetuating factors over the early developmental course of insomnia. *Sleep* 2021;44(9), <http://dx.doi.org/10.1093/SLEEP/ZSAB095>.
- [39] Liff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med* 2012;4:147ra111, <http://dx.doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.3003748>.
- [40] Plog BA, Dashnaw ML, Hitomi E, Peng W, Liao Y, Lou N, et al. Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system. *J Neurosci* 2015;35:518–26, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3742-14.2015>.
- [41] Gao B, Cam E, Jaeger H, Zunzunegui C, Sarnthein J, Bassetti CL. Sleep disruption aggravates focal cerebral ischemia in the rat. *Sleep* 2010;33:879–87, <http://dx.doi.org/10.1093/SLEEP/33.7.879>.
- [42] Gao B, Kilic E, Baumann CR, Hermann DM, Bassetti CL. Gamma-hydroxybutyrate accelerates functional recovery after focal cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:413–9, <http://dx.doi.org/10.1159/000151683>.
- [43] Elliott JE, De Luche SE, Churchill MJ, Moore C, Cohen AS, Meshul CK, et al. Dietary therapy restores glutamatergic input to orexin/hypocretin neurons after traumatic brain injury in mice. *Sleep* 2018;41:zsx212, <http://dx.doi.org/10.1093/SLEEP/ZSX212> [PMID: 29315422; PMCID: PMC6454530].
- [44] Chamoun R, Suki D, Gopinath SP, Goodman JC, Robertson C. Role of extracellular glutamate measured by cerebral microdialysis in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2010;113:564–70, <http://dx.doi.org/10.3171/2009.12.JNS09689>.



- [45] Baumann CR, Werth E, Stocker R, Ludwig S, Bassetti CL. Sleep-wake disturbances 6 months after traumatic brain injury: a prospective study. *Brain* 2007;130:1873–83, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awm109>.
- [46] Baumann CR, Bassetti CL, Valko PO, Haybaeck J, Keller M, Clark E, et al. Loss of hypocretin (orexin) neurons with traumatic brain injury. *Ann Neurol* 2009;66:555–9, <http://dx.doi.org/10.1002/ANA.21836>.
- [47] Fronczek R, Baumann CR, Lammers GJ, Bassetti CL, Overeem S. Hypocretin/orexin disturbances in neurological disorders. *Sleep Med Rev* 2009;13:9–22, <http://dx.doi.org/10.1016/J.SMRV.2008.05.002>.
- [48] Gerashchenko D, Blanco-Centurion C, Greco MA, Shirovani PJ. Effects of lateral hypothalamic lesion with the neurotoxin hypocretin-2-saporin on sleep in Long-Evans rats. *Neuroscience* 2003;116:223–35, [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00575-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00575-4).
- [49] Crompton MR. Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain* 1971;94:165–72, <http://dx.doi.org/10.1093/BRAIN/94.1.165>.
- [50] Rufus Crompton M. Brainstem lesions due to closed head injury. *Lancet (London, England)* 1971;1:669–73, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(71\)92680-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(71)92680-8).
- [51] Carmichael ST, Chesselet MF. Synchronous neuronal activity is a signal for axonal sprouting after cortical lesions in the adult. *J Neurosci* 2002;22:6062–70, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-14-06062.2002>.
- [52] Stickgold R, Hobson JA, Fosse R, Fosse M. Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science* 2001;294:1052–7, <http://dx.doi.org/10.1126/SCIENCE.1063530>.
- [53] Zunzunegui C, Gao B, Cam E, Hodor A, Bassetti CL. Sleep disturbance impairs stroke recovery in the rat. *Sleep* 2011;34:1261–9, <http://dx.doi.org/10.5665/SLEEP.1252>.
- [54] Fleming MK, Smejka T, Henderson Slater D, van Gils V, Garratt E, Yilmaz Kara E, et al. Sleep disruption after brain injury is associated with worse motor outcomes and slower functional recovery. *Neurorehabil Neural Repair* 2020;34:661–71, <http://dx.doi.org/10.1177/1545968320929669>.
- [55] Mountney A, Blaze J, Wang Z, Umali M, Flerlage WJ, Dougherty J, et al. Penetrating ballistic brain injury produces acute alterations in sleep and circadian-related genes in the rodent cortex: a preliminary study. *Front Neurol* 2021;12(12), <http://dx.doi.org/10.3389/FNEUR.2021.745330>.
- [56] Zhanfeng N, Hechun X, Zhijun Z, Hongyu X, Zhou F. Regulation of circadian clock genes on sleep disorders in traumatic brain injury patients. *World Neurosurg* 2019;130:e475–86, <http://dx.doi.org/10.1016/J.WNEU.2019.06.122>.
- [57] Osier ND, Pham L, Pugh BJ, Puccio A, Ren D, Conley YP, et al. Brain injury results in lower levels of melatonin receptors subtypes MT1 and MT2. *Neurosci Lett* 2017;650:18–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2017.03.053>.
- [58] Li D, Ma S, Guo D, Cheng T, Li H, Tian Y, et al. Environmental circadian disruption worsens neurologic impairment and inhibits hippocampal neurogenesis in adult rats after traumatic brain injury. *Cell Mol Neurobiol* 2016;36:1045–55, <http://dx.doi.org/10.1007/S10571-015-0295-2>.
- [59] Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193–213, [http://dx.doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](http://dx.doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4).
- [60] Fichtenberg NL, Putnam SH, Mann NR, Zafonte RD, Millard AE. Insomnia screening in postacute traumatic brain injury: utility and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Am J Phys Med Rehabil* 2001;80:339–45, <http://dx.doi.org/10.1097/00002060-200105000-00003>.
- [61] Morin C, Barlow D. *Insomnia: Psychological assessment and management*. New York: Guildford Press; 1993. Available: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Insomnia%3A%20psychological%20assessment%20and%20management&author=CM%20Morin&publication\\_year=1993#0](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Insomnia%3A%20psychological%20assessment%20and%20management&author=CM%20Morin&publication_year=1993#0).
- [62] Kaufmann CN, Orff HJ, Moore RC, Delano-Wood L, Depp CA, Schiehser DM. Psychometric characteristics of the Insomnia Severity Index in veterans with history of traumatic brain injury. *Behav Sleep Med* 2019;17:12–8, <http://dx.doi.org/10.1080/15402002.2016.1266490>.
- [63] Bigué JL, Duclos C, Dumont M, Paquet J, Blais H, Menon DK, et al. Validity of actigraphy for nighttime sleep monitoring in hospitalized patients with traumatic injuries. *J Clin Sleep Med* 2020;16:185–92, <http://dx.doi.org/10.5664/JCSM.8162>.
- [64] Zeitzer JM, Hon F, Whyte J, Monden KR, Bogner J, Dahdah M, et al. Coherence between sleep detection by actigraphy and polysomnography in a multi-center, inpatient cohort of individuals with traumatic brain injury. *PM R* 2020;12:1205–13, <http://dx.doi.org/10.1002/PMRJ.12353>.
- [65] Lewy AJ, Cutler NL, Sack RL. The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position. *J Biol Rhythms* 1999;14:227–36, <http://dx.doi.org/10.1177/074873099129000641>.
- [66] Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005;9:11–24, <http://dx.doi.org/10.1016/J.SMRV.2004.08.001>.
- [67] Nakase-Richardson R, Schwartz DJ, Drasher-Phillips L, Ketchum JM, Calero K, Dahdah MN, et al. Comparative effectiveness of sleep apnea screening instruments during inpatient rehabilitation following moderate to severe TBI. *Arch Phys Med Rehabil* 2020;101:283–96, <http://dx.doi.org/10.1016/J.APMR.2019.09.019>.
- [68] Lu W, Cantor J, Aurora RN, Nguyen M, Ashman T, Spielman L, et al. Variability of respiration and sleep during polysomnography in individuals with TBI. *NeuroRehabilitation* 2014;35:245–51, <http://dx.doi.org/10.3233/NRE-141117>.
- [69] Abetz L, Arbuckle R, Allen RP, Mavradi E, Kirsch J. The reliability, validity and responsiveness of the Restless Legs Syndrome Quality of Life questionnaire (RLSQoL) in a trial population. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:79, <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-3-79> [16329756; PMID: PMC1322229].
- [70] Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26:675–700, <http://dx.doi.org/10.1111/JSR.12594>.
- [71] Edinger JD, Arnedt JT, Bertisch SM, Carney CE, Harrington JJ, Lichstein KL, et al. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2021;17:255–62, <http://dx.doi.org/10.5664/JCSM.8986>.
- [72] Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, W. Rajaratnam SM, Cunnington D. Cognitive behavioral therapy for chronic insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163(3):191–204, <http://dx.doi.org/10.7326/M14-2841> [cited 10 Jun 2015].
- [73] Riemann D, Perlis ML. The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. *Sleep Med Rev* 2009;13:205–14, <http://dx.doi.org/10.1016/J.SMRV.2008.06.001>.
- [74] Ymer L, McKay A, Wong D, Frencham K, Grima N, Tran J, et al. Cognitive behavioural therapy versus health education for sleep disturbance and fatigue after acquired brain injury: a pilot randomised trial. *Ann Phys Rehabil Med* 2021;64:101560, <http://dx.doi.org/10.1016/J.REHAB.2021.101560> [Epub 2021 Aug 5. PMID: 34311119].
- [75] Li X, Feng Y, Xia J, Zhou X, Chen N, Chen Z, et al. Effects of cognitive behavioral therapy on pain and sleep in adults with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Neural Plast* 2021;2021, <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6552246>.

- [76] Tramontano M, De Angelis S, Galeoto G, Cucinotta MC, Lisi D, Botta RM, et al. Physical Therapy exercises for sleep disorders in a rehabilitation setting for neurological patients: a systematic review and meta-analysis. *Brain Sci* 2021;11:1176, <http://dx.doi.org/10.3390/BRAINSCI11091176>.
- [77] Grima NA, Rajaratnam SMW, Mansfield D, Sletten TL, Spitz G, Ponsford JL. Efficacy of melatonin for sleep disturbance following traumatic brain injury: a randomised controlled trial. *BMC Med* 2018;16:8, <http://dx.doi.org/10.1186/S12916-017-0995-1> [PMID: 29347988; PMCID: PMC5774131].
- [78] Kemp S, Biswas R, Neumann V, Coughlan A. The value of melatonin for sleep disorders occurring post-head injury: a pilot RCT. *Brain Inj* 2004;18:911–9, <http://dx.doi.org/10.1080/02699050410001671892>.
- [79] Quera Salva M-A, Azabou E, Hartley S, Sauvagnac R, Leotard A, Vaugier I, et al. Blue-enriched white light therapy reduces fatigue in survivors of severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *J Head Trauma Rehabil* 2020;35(2):78–85, <http://dx.doi.org/10.1097/HTR.0000000000000500>.
- [80] Connolly LJ, Rajaratnam SMW, Murray JM, Spitz G, Lockley SW, Ponsford JL. Home-based light therapy for fatigue following acquired brain injury: a pilot randomized controlled trial. *BMC Neurol* 2021;21(1), <http://dx.doi.org/10.1186/S12883-021-02292-8>.
- [81] Castriotta RJ, Atanasov S, Wilde MC, Masel BE, Lai JM, Kuna ST. Treatment of sleep disorders after traumatic brain injury. *J Clin Sleep Med* 2009;5:137–44, <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.27442>.
- [82] Sheng P, Hou L, Wang X, Wang X, Huang C, Yu M, et al. Efficacy of modafinil on fatigue and excessive daytime sleepiness associated with neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(12), <http://dx.doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0081802>.
- [83] Levin H, Troyanskaya M, Petrie JA, Wilde EA, Hunter JV, Abildskov TJ, et al. Methylphenidate treatment of cognitive dysfunction in adults after mild to moderate traumatic brain injury: rationale, efficacy, and neural mechanisms. *Front Neurol* 2019;10:925, <http://dx.doi.org/10.3389/FNEUR.2019.00925> [PMID: 31572283; PMCID: PMC6751302].
- [84] Lee H, Kim SW, Shin IS, Yang SJ, Yoon JS. Comparing effects of methylphenidate, sertraline and placebo on neuropsychiatric sequelae in patients with traumatic brain injury. *Hum Psychopharmacol* 2005;20:97–104, <http://dx.doi.org/10.1002/HUP.668>.
- [85] Killgore WDS, Vanuk JR, Shane BR, Weber M, Bajaj S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of blue wavelength light exposure on sleep and recovery of brain structure, function, and cognition following mild traumatic brain injury. *Neurobiol Dis* 2020;134:104679, <http://dx.doi.org/10.1016/J.NBD.2019.104679> [Epub 2019 Nov 18. PMID: 31751607].
- [86] Kaiser PR, Valko PO, Werth E, Thomann J, Meier J, Stocker R, et al. Modafinil ameliorates excessive daytime sleepiness after traumatic brain injury. *Neurology* 2010;75:1780–5, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0B013E3181FD62A2>.
- [87] Chen L, Zhang G, Hu M, Liang X. Eye movement desensitization and reprocessing versus cognitive-behavioral therapy for adult posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *J Nerv Ment Dis* 2015;203:443–51, <http://dx.doi.org/10.1097/NMD.0000000000000306>.
- [88] Morgenthaler TI, Auerbach S, Casey KR, Kristo D, Maganti R, Ramar K, et al. Position paper for the treatment of nightmare disorder in adults: an American academy of sleep medicine position paper. *J Clin Sleep Med* 2018;14:1041–55, <http://dx.doi.org/10.5664/JCSM.7178>.