

Université de Montréal

**Effet du traitement par pression positive continue sur les  
changements de flot sanguin cérébral dans l'apnée  
obstructive du sommeil**

par

Francis L'Heureux

Département de neurosciences

Faculté de médecine

Mémoire présentée

en vue de l'obtention du grade de maîtrise

en Neurosciences

Septembre, 2019

© Francis L'Heureux, 2019

Université de Montréal  
Département de neurosciences, Faculté de médecine

*Ce mémoire intitulé*

**Effet du traitement par pression positive continue sur les changements de flot sanguin  
cérébral dans l'apnée obstructive du sommeil**

*Présenté par*

**Francis L'Heureux**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Steve Gibbs**

Président-rapporteur

**Nadia Gosselin**

Directrice de recherche

**Nelly Huynh**

Membre du jury

## Résumé

L'apnée obstructive du sommeil (AOS) est un problème de santé important, affectant jusqu'à 38% de la population générale et augmentant en prévalence avec l'âge. L'AOS mène à une hypoxémie intermittente, une fragmentation du sommeil et des changements de flot sanguin qui peuvent provoquer des dommages vasculaires et neuronaux. Récemment, des anomalies de flot sanguin cérébral (FSC) mesurées à l'éveil ont été observées chez les adultes présentant de l'AOS sévère. On ne sait toutefois pas si ces anomalies s'accroissent avec le temps et si le traitement de l'AOS (généralement la pression positive continue - PPC) peut diminuer ces anomalies chez les personnes âgées.

Ainsi, ce projet de maîtrise vise à déterminer si le traitement par PPC d'une durée de 18 mois chez les personnes apnéiques de plus de 55 ans normalise le FSC mesuré en tomographie d'émission monophotonique. De plus, ce projet vise à investiguer les effets à moyen-terme de l'AOS non traitée relativement à un groupe contrôle. Nous avons émis l'hypothèse que les sujets avec de l'AOS traitée par PPC auront des augmentations de FSC dans des régions précédemment hypoperfusées alors que les individus avec l'AOS non traitée auront des diminutions de FSC à travers le temps dans des régions sensibles à l'AOS.

Nous avons évalué 12 participants contrôles et 23 participants nouvellement diagnostiqués avec de l'AOS. Ces-derniers ont été référés à une clinique d'AOS et 13 d'entre eux ont suivi un traitement par PPC. Pour l'analyse de l'imagerie par émission monophotonique, nous avons utilisé une méthode basée sur le voxel ainsi qu'une méthode d'extraction pour mesurer les changements à travers le temps dans chacun des groupes. Nous avons observé une

augmentation du FSC chez le groupe traité au niveau du gyrus temporal inférieur gauche. De plus, nous avons observé des diminutions de FSC chez le groupe non traité au niveau de l'hippocampe gauche, du gyrus parahippocampal droit et du pôle temporal supérieur gauche. Aucun changement n'a été observé chez le groupe contrôle.

Les diminutions de FSC observées dans le groupe non traité pourraient être causées par les conséquences de l'AOS, notamment par une combinaison de diminution du calibre vasculaire et une perte cellulaire. En éliminant ces mécanismes pathologiques, le traitement par PPC permettrait une revascularisation et une prolifération cellulaire. Puisque les régions cérébrales affectées par l'AOS dans ce projet sont associées au déclin cognitif, d'autres études sont nécessaires pour clarifier le lien entre l'AOS, son traitement et la démence.

**Mots-clés** : Apnée obstructive du sommeil, Pression positive continue, Vieillesse, Neuroimagerie, Flot sanguin cérébral régional, Tomographie par émission monophotonique

## **Abstract**

Obstructive sleep apnea (OSA) is an important health problem, affecting up to 38% of the general population and increasing in prevalence with age. OSA causes blood flow changes leading to vascular and neuronal damage. Indeed, decreases in regional cerebral blood flow (rCBF) have been observed in OSA. The treatment of OSA is continuous positive airway pressure (CPAP). CPAP treatment has been associated with increases in rCBF. However, studies evaluating rCBF in OSA were predominantly composed of middle-aged people. Therefore, we don't know if these results could be generalized to the aging population.

Thus, this master's project aims to determine whether an 18-month CPAP treatment for apneic individuals older than 55 years normalizes the rCBF measured in single-photon emission computed tomography. In addition, this project aims to investigate the longitudinal effects of untreated OSA relative to a control group. We hypothesized that treated subjects will have rCBF increases in previously hypoperfused regions while individuals with untreated OSA will have decreased rCBF over time in OSA-sensible regions.

We evaluated 12 control participants and 23 newly diagnosed participants with OSA. The latter were referred to an OSA clinic and 13 of them followed a CPAP treatment. For the analysis of single photon emission imaging, we used a voxel-based method and an extraction method to measure changes over time in each of the groups. We observed an increased rCBF in the treated group in the left inferior temporal gyrus. In addition, we observed decreased rCBF in the untreated group in the left hippocampus, the right parahippocampal gyrus, and left superior temporal pole. No change was observed in the control group.

The decreased rCBF seen in the untreated group could be caused by the consequences of OSA, including a combination of decreased blood vessels caliber and cell loss. By eliminating these pathological mechanisms, CPAP treatment would allow revascularization and cell proliferation. Since brain regions affected by OSA in this project are associated with cognitive decline, further studies are needed to clarify the link between OSA, its treatment, and dementia.

**Keywords:** Obstructive sleep apnea, Continuous positive airway pressure, Aging, Neuroimaging, Regional cerebral blood flow, Single-photon emission computed tomography

# Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des sigles.....	ix
Remerciements.....	iii
Introduction.....	1
1.1 Aperçu de la problématique.....	1
1.2. Apnée obstructive du sommeil.....	2
1.2.1. Pathophysiologie.....	2
1.2.2. Caractéristiques cliniques et diagnostic.....	2
1.2.3. Facteurs de risque et prévalence.....	3
1.2.4. Sous-diagnostic de l’AOS.....	6
1.3. Impact de l’AOS.....	6
1.3.1. Architecture du sommeil.....	6
1.3.2. Perturbations hémodynamiques et hypoxie.....	7
1.3.3. Cardiovasculaire et métabolique.....	8
1.3.4. Cognition, trouble cognitif léger et démence.....	9
1.4. Traitement de l’AOS.....	10
1.4.1. Prise en charge clinique, acceptabilité et adhérence.....	10
1.4.2. Impact du traitement par PPC.....	12
1.5. Utilité de la neuroimagerie pour comprendre les conséquences de l’AOS.....	14
1.5.1. Matière grise et matière blanche cérébrale.....	14
1.5.2. Flot sanguin et métabolisme cérébral.....	16
1.5.3. Effet du traitement de l’AOS sur le FSC.....	19
1.5.4. Résumé des connaissances actuelles et questions qui demeurent.....	20
2. Objectifs et hypothèses.....	22
2.1. Objectifs.....	22

2.2. Hypothèses.....	22
3. Méthodes et résultats.....	24
3.1. Mise en contexte du projet de recherche.....	24
3.2. Article scientifique.....	25
4. Discussion.....	46
4.1. Diminution de perfusion dans l'AOS non traitée .....	46
4.2. Augmentation de perfusion dans l'AOS traitée .....	48
4.3. Modèle intégratif des changements cérébraux dans l'AOS.....	48
4.4. Latéralisation des régions atteintes dans l'AOS .....	50
4.5. Impacts cliniques du projet .....	51
4.6. Forces et limites du projet.....	52
4.6.1. Forces .....	52
4.6.2 Limites .....	53
4.7. Perspectives futures .....	54
5. Conclusion .....	56
Bibliographie.....	58

## Liste des tableaux

<b>Table 1.</b> Demographic, clinical and polysomnographic variables for control, untreated OSA and treated OSA groups.....	42
<b>Table 2.</b> Symptoms and general cognitive functioning analysis between time and groups using two-way repeated measures ANOVA.....	44

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Changes in rCBF between time 1 and time 2 in individual subjects of the untreated OSA group and the treated OSA group. ....	45
--	----

## Liste des sigles

<b>Version française</b>		<b>Version anglaise</b>	
<sup>99</sup> Tc	Technitium 99m	-	
AOS	Apnée obstructive du sommeil	OSA	Obstructive sleep apnea
EEG	Électroencéphalogramme	-	
		FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
FSC	Flot sanguin cérébral	CBF	Cerebral blood flow
HMPAO	Hexa-méthyl-amino-propylenamine-oxime	-	
IAH	Index d'apnée-hypopnée	AHI	Apnea-hypopnea index
PPC	Pression positive continue	CPAP	Continuous positive airway pressure
		rCBF	Regional cerebral blood flow
TEMP	Tomographie par émission monophotonique	SPECT	Single-photon emission computed tomography
TEP	Tomographie par émission de positrons	PET	Positron emission tomography

*Riez et le monde rit avec vous. Ronflez et vous dormez seul.*

*-Anthony Burgess*

## Remerciements

Pendant mon parcours académique, j'ai reçu l'aide de plusieurs personnes dont je voudrais souligner la contribution. Je voudrais particulièrement remercier Nadia Gosselin. Elle est non seulement une directrice de recherche idéale, mais elle est aussi une femme exceptionnelle. Merci d'avoir cru en moi dès notre première rencontre et de m'avoir guidé tout au long de mon parcours. J'ai eu une chance incroyable de travailler avec toi. Je voudrais aussi remercier Andrée-Ann Baril. Celle qui m'a pris sous son aile et m'a fait découvrir le monde de la recherche. Merci pour tes nombreux conseils et tes multiples révisions. Tu es une travaillante acharnée et une personne hors du commun. Ce fut un réel plaisir de travailler et de partager ces moments avec toi.

Je désire aussi remercier les membres du laboratoire, notamment Hélène Blais pour son excellent travail qui permet au laboratoire de fonctionner. Merci à Caroline d'Aragon, Katia Gagnon, Marc-André Gareau, Erlan Sanchez, Christophe Bedetti, Solenne Van der Maren, Sirin Chami, Caroline Arbour, Héjar El-Khatib, Catherine Duclos, Marie-Ève Martineau-Dussault. Merci à mon comité de parrainage composé de Dre Valérie Mongrain et Dre Nicole Leclerc.

Merci à ma famille et mes amis pour leur soutien et encouragement pendant mon cheminement. Merci aussi aux organismes de financement: les Instituts de Recherche en Santé du Canada, les Fonds de la recherche du Québec en Santé et l'Université de Montréal

# Introduction

## 1.1 Aperçu de la problématique

Le sommeil est essentiel à la physiologie normale du corps humain. En effet, un manque de sommeil est notamment associé au développement de maladies cardiovasculaires, de maladies métaboliques ainsi qu'à un plus haut taux de cancer (Medic et al., 2017). Au niveau du cerveau, malgré que nous passions près du tiers de notre vie à dormir, le mystère plane toujours sur la véritable fonction du sommeil. Plusieurs hypothèses ont été proposées dans les 50 dernières années, la plus populaire suggérant que le sommeil permette au cerveau de se modifier à travers la plasticité et d'être ainsi mieux adapté à l'environnement (Krueger et al., 2016). Il n'est donc pas étonnant de constater qu'un manque de sommeil altère une panoplie de domaines cognitifs (Killgore, 2010).

Plusieurs maladies peuvent affecter la capacité d'une personne à avoir un sommeil de qualité. L'une des plus prévalentes est l'apnée obstructive du sommeil (AOS), qui se caractérise par des arrêts respiratoires à répétition durant la nuit, empêchant la consolidation du sommeil. Cette condition est particulièrement présente dans la population vieillissante (Senaratna et al., 2017). L'AOS a récemment été identifiée comme potentiel facteur de risque pour le déclin cognitif (Gosselin et al., 2019). Il est donc important de clarifier le lien entre l'AOS et la neurodégénérescence et d'évaluer l'efficacité du traitement de l'AOS à prévenir celle-ci.

## **1.2. Apnée obstructive du sommeil**

### **1.2.1. Pathophysiologie**

L'AOS est un trouble qui se caractérise par des obstructions de voies respiratoires supérieures à répétition durant la nuit. Le pharynx est une structure souple qui permet notamment la déglutition, la respiration et la production de la parole; cette souplesse comporte toutefois des désavantages. En effet, elle met le pharynx à risque de s'obstruer dans certaines conditions, notamment pendant le sommeil où les muscles sont relâchés, empêchant ainsi la circulation de l'air et menant à l'AOS. Ces obstructions peuvent être complètes (apnées) ou partielles (hypopnées). Plusieurs facteurs peuvent contribuer à la propension du pharynx à s'affaisser chez les patients souffrant d'AOS (Eckert and Malhotra, 2008; Dempsey et al., 2010). Les principaux facteurs de risque sont la quantité et la localisation du tissu adipeux au niveau du pharynx, la morphologie crâniofaciale et la morphologie de la langue et des amygdales. Pour contrebalancer cette prédisposition à l'obstruction du pharynx, les muscles dilatateurs des voies respiratoires supérieures appliquent une force permettant de garder l'ouverture du pharynx. En effet, chez les patients souffrant d'AOS, l'activité de ces muscles est augmentée à l'éveil pour réussir à maintenir le pharynx dégagé (Cori et al., 2018). Toutefois, lors du sommeil, l'activité des muscles dilatateurs chez les patients souffrant d'AOS chute drastiquement, à des niveaux souvent inférieurs aux personnes sans AOS. Ainsi, cela prédispose à l'obstruction des voies respiratoires à répétition.

### **1.2.2. Caractéristiques cliniques et diagnostic**

Les patients souffrant d'AOS présentent des symptômes nocturnes et diurnes. Ils rapportent notamment des étouffements, des ronflements, des sudations nocturnes, de l'insomnie et un

sommeil plus agité (Lafond, 2014). À l'éveil, les patients se plaignent en autres de somnolence diurne importante, de céphalées au réveil, de troubles de mémoire et de troubles de l'humeur. Ces troubles de l'humeur correspondent majoritairement à des symptômes d'anxiété ou de dépression chez les personnes avec l'AOS (Garbarino et al., 2018). Des outils sont à la disposition du clinicien pour dépister l'AOS, notamment le Epworth Sleepiness Scale (Johns, 1991) qui évalue la somnolence diurne, ou plus récemment le questionnaire STOP-Bang (Chung et al., 2008) spécifiquement développé pour le dépistage de l'AOS. Ce dernier prend en compte les signes et symptômes majeurs de l'AOS pour produire un score proportionnel à la probabilité de souffrir d'AOS (Nagappa et al., 2015). En plus de la symptomatologie évocatrice, le diagnostic d'AOS requiert la présence d'évènements respiratoires enregistrés à l'aide d'une polysomnographie en laboratoire ou d'une polygraphie cardiorespiratoire du sommeil (Collop et al., 2007). Une apnée est définie comme une diminution du flot d'air >90% pendant au moins 10 secondes avec efforts respiratoires, alors qu'une hypopnée se définit par une réduction >30% du flot d'air d'une durée de 10 secondes accompagnée soit d'une désaturation du sang en oxygène d'au moins 3% ou d'un micro-éveil à l'électroencéphalogramme (EEG) (Berry et al., 2012). Avec cette information, il est possible de calculer l'index d'apnée-hypopnée (IAH) représentant le nombre d'évènements respiratoires par heure de sommeil. L'AOS se définit par un  $IAH \geq 5$ . L'IAH est aussi utilisé pour représenter la sévérité de l'AOS. Un IAH entre 5 et 15 décrit des personnes souffrant d'AOS légère, un IAH entre 15 et 30 de l'AOS modérée et >30 désigne des personnes avec de l'AOS sévère. (American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999).

### **1.2.3. Facteurs de risque et prévalence**

Dans une récente revue systématique de la littérature, la prévalence de l'AOS dans la population générale a été estimée entre 9% et 38% (Senaratna et al., 2017). Cet intervalle à travers

les études s'explique par l'hétérogénéité des méthodes de mesure, des critères de sévérité de l'AOS et du choix des populations à l'étude. Il est aussi remarquable que la prévalence chez les hommes, se situant entre 13% et 33%, est plus importante que chez les femmes, se situant entre 6% et 19% (Senaratna et al., 2017). Cette différence entre les sexes pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs (Lin et al., 2008; Wimms et al., 2016). D'abord, les femmes en préménopause semblent protégées contre l'AOS par des facteurs hormonaux, car la différence de prévalence entre les hommes et les femmes en postménopause est réduite. La progestérone, une hormone sexuelle en concentration plus importante dans la préménopause, est un stimulant du système respiratoire qui augmente la sensibilité des chémorécepteurs à l'hypoxie et à l'hypercapnie et augmente le tonus des muscles dilatateurs des voies respiratoires supérieures. Puisque les hormones sexuelles jouent aussi un rôle dans la distribution du tissu adipeux, les femmes en postménopause ont plus tendance à accumuler du tissu adipeux au niveau cervical et abdominale, ce qui les rend plus vulnérables à l'AOS. En plus de la différence de vulnérabilité intrinsèque à l'AOS entre les sexes, les femmes semblent présenter une symptomatologie différente de celle des hommes (Franklin et al., 2013). Dans un premier temps, les femmes ont moins tendance à rapporter de ronflement, un indicateur important permettant au clinicien de soupçonner la présence d'AOS (Lin et al., 2008). Dans un second temps, puisque le Epworth Sleepiness Scale n'est pas un outil de mesure de la somnolence diurne validé chez la femme, certains auteurs ont émis l'hypothèse que la somnolence diurne serait sous-estimée chez la femme, ce qui diminuerait ainsi les chances de dépister l'AOS chez elles (Lin et al., 2008; Wimms et al., 2016). Dans une étude de Baldwin et al., pour une somnolence égale, les femmes avaient moins de chance d'avoir un résultat plus haut que 10 au Epworth Sleepiness Scale (Baldwin et al., 2004). Le clinicien doit donc prendre en compte ces nuances dans le dépistage de l'AOS chez les femmes.

L'obésité est un facteur de risque important pour l'AOS. Comme mentionné précédemment, l'accumulation de tissu mou au niveau cervical et abdominal prédispose à l'affaissement du pharynx. En effet, la majorité des patients souffrant d'AOS sont obèses et la perte de poids par restriction calorique ou par chirurgie bariatrique diminue la sévérité de l'AOS (Franklin and Lindberg, 2015). Par contre, il existe une relation bidirectionnelle entre l'AOS et l'obésité. Effectivement, l'AOS pourrait entraîner un gain de poids par diminution de l'activité physique à cause de la fatigue diurne, des changements hormonaux, une résistance à l'insuline et des changements dans les habitudes alimentaires et habitudes physiques (Tuomilehto et al., 2013).

Le vieillissement est aussi un facteur de risque important d'AOS. En effet, lorsqu'on utilise le critère d'IAH  $\geq 5$  pour définir l'AOS, la prévalence chez les hommes de 60 ans à 85 ans est de 90% et celle des femmes du même âge est de 78% (Senaratna et al., 2017). En utilisant le critère  $\geq 15$  d'IAH, la prévalence reste élevée à 48,7% dans ce groupe d'âge. Avec l'âge, il y a d'abord un dépôt préférentiel de tissu adipeux au niveau cervical, indépendamment de tissu adipeux systémique, ainsi qu'une diminution du réflexe permettant de garder les voies respiratoires supérieures ouvertes. Cela rend les personnes âgées à plus haut risque d'AOS (Eckert and Malhotra, 2008). Le tabagisme, en agissant comme irritant des voies respiratoires supérieures et la consommation d'alcool, en agissant comme dépresseur, sont aussi des facteurs de risques d'AOS (Franklin and Lindberg, 2015).

En terminant, l'ethnicité agit comme facteur d'interaction entre les différents facteurs de risque ci-mentionnés et l'AOS (Hnin et al., 2018). En effet, les Asiatiques, ayant une restriction craniofaciale plus importante semblent plus susceptibles à l'AOS, alors que les Afro-Américains ont plutôt tendance à développer une obésité centrale responsable de l'AOS dans ce groupe (Sutherland et al., 2012; Hnin et al., 2018). Les auteurs mentionnent néanmoins que d'autres études

sont nécessaires sur le sujet pour mieux cerner l'implication de l'ethnicité dans le développement de l'AOS.

#### **1.2.4. Sous-diagnostic de l'AOS**

Malgré que la prévalence de l'AOS soit élevée, plusieurs personnes en souffrant restent non diagnostiquées. Dans la population générale, il y a environ 9% des personnes qui présenteraient de l'AOS sans être diagnostiquées (Simpson et al., 2013). Dans des populations plus à risque comme chez des vétérans âgés en surpoids ou des patients hypertendus, il y avait respectivement 87% et 82% des patients qui étaient apnéiques sans être diagnostiqués (Iqbal et al., 2016; Hsu et al., 2018). Ainsi, les personnes non diagnostiquées sont à risque de développer les différentes conséquences à long terme de l'AOS non traitée.

### **1.3. Impact de l'AOS**

#### **1.3.1. Architecture du sommeil**

Le sommeil peut être divisé en deux grands types : le sommeil lent et le sommeil paradoxal (Eric R. Kandel, 2013). Le sommeil paradoxal est caractérisé par des mouvements rapides des yeux (mieux connu en anglais : *rapid eye movement*, ou REM) et par une atonie musculaire. Cette diminution d'activité musculaire rend le sommeil paradoxal propice à l'AOS. Le sommeil lent, ou non-REM, est divisé en trois stades N1, N2, N3, dépendamment de l'activité électrique enregistrée à l'aide d'un EEG. Le stade N1 étant le stade de sommeil léger alors que le N3 est le stade de sommeil profond. Le sommeil est donc une répétition de cycles de sommeil lent et de sommeil paradoxal dont les proportions de chaque stade se modifient au cours de la nuit. Le sommeil lent

occupe plus de place dans le cycle au début de la nuit, alors que le sommeil paradoxal occupe plus de place en fin de nuit.

Le sommeil des patients souffrant d'AOS est grandement modifié. En effet, les événements respiratoires mènent souvent à des micro-éveils, soit une accélération des fréquences de l'EEG (Eckert and Malhotra, 2008). Malgré que ces micro-éveils permettent la réouverture des voies respiratoires, elles ont aussi pour effet de fragmenter le sommeil. La proportion du temps passé dans chacun des stades de sommeil est aussi altérée. Les patients avec de l'AOS passent plus de temps dans le stade de sommeil léger et moins de temps dans les stades de sommeil profond comme N3 et REM (Wang and Li, 2008; Ratnavadivel et al., 2009; Bianchi et al., 2010; Ng and Guan, 2012). De plus, la microarchitecture du sommeil semble être modifiée dans l'AOS (D'Rozario et al., 2017). De récentes études ont rapporté une diminution des fuseaux de sommeil (Weiner and Dang-Vu, 2016) ainsi que des modifications des complexes-K différentes entre les études (Nguyen et al., 2016; Sun et al., 2018; Parekh et al., 2019). Cette fragmentation du sommeil et ces perturbations de la macro- et micro-architecture du sommeil pourraient en partie expliquer la somnolence diurne ainsi que les atteintes cognitives observées chez les patients (Aloia et al., 2004).

### **1.3.2. Perturbations hémodynamiques et hypoxie**

En plus des perturbations du sommeil, l'AOS provoque des altérations de la physiologie normale du corps. En effet, les apnées et hypopnées à répétition durant la nuit provoquent des hypoxémies et hypercapnies intermittentes (Dempsey et al., 2010). D'autre part, la fermeture des voies respiratoires couplée à des efforts inspiratoires provoque une élévation de la pression intrathoracique. Cette augmentation de pression provoque une baisse de la précharge ventriculaire gauche, ce qui a pour effet de diminuer le débit cardiaque systémique (Dempsey et al., 2010). On observe alors au même moment une baisse transitoire de la pression artérielle. Le système nerveux

sympathique est alors activé et on observe, immédiatement suivant l'évènement respiratoire, une augmentation du débit cardiaque et une augmentation de la pression artérielle systémique transitoire (Dempsey et al., 2010).

Au niveau cérébral, puisque le débit sanguin est finement régulé par les pressions partielles en oxygène et en dioxyde de carbone, l'AOS affecte de façon importante le flot sanguin cérébral (FSC). Durant les évènements respiratoires, on observe une augmentation graduelle du FSC, suivi d'une chute abrupte de celui-ci pendant la période d'hyperventilation suivant l'apnée (Dempsey et al., 2010). Ces baisses de saturation en oxygène dans le sang ainsi que ces perturbations hémodynamiques produisent une hypoxie tissulaire, notamment au niveau cérébral étant donné son grand besoin énergétique.

### **1.3.3. Cardiovasculaire et métabolique**

L'AOS a plusieurs répercussions, notamment concernant la santé cardiovasculaire et métabolique. Dans un premier temps, l'AOS a été identifiée comme facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires comme l'hypertension, l'insuffisance cardiaque chronique, les accidents vasculaires cérébraux, les arythmies, les maladies coronariennes, ainsi que l'hypertension pulmonaire (Dempsey et al., 2010; Gonzaga et al., 2015). Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été proposés pour expliquer le développement de ces maladies, notamment les cycles d'hypoxémie et d'hypercapnie, la hausse d'activité du système nerveux autonome sympathique, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, ainsi que le stress oxydatif provoquant un dysfonctionnement endothélial et de l'inflammation systémique (Gonzaga et al., 2015). Dans un second temps, l'AOS a été reconnue comme facteur prédisposant pour certaines maladies métaboliques, principalement le diabète de type 2 et la stéatose hépatique non alcoolique (Li et al., 2018). Comme pour les maladies cardiovasculaires, plusieurs mécanismes

découlant de l'AOS contribuent au développement de ces maladies. L'hypoxémie intermittente et le stress oxydatif pourraient mener à une résistance des cellules au glucose ainsi qu'à une diminution de sécrétion d'insuline par le pancréas (Li et al., 2018). En plus de ces facteurs, l'inflammation systémique et le dérèglement du métabolisme des graisses contribueraient au développement de la stéatose hépatique non alcoolique (Musso et al., 2012). Plus récemment, l'AOS a aussi été identifiée comme potentiel facteur de risque pour le cancer de tout type (Gozal et al., 2016).

#### **1.3.4. Cognition, trouble cognitif léger et démence**

Considérant les mécanismes décrits plus haut, il n'est pas étonnant que plusieurs revues de la littérature et méta-analyses aient rapporté l'existence d'une association entre l'AOS et des troubles cognitifs. Lorsque le fonctionnement cognitif est atteint dans l'AOS, ce sont surtout les fonctions attentionnelles, les fonctions exécutives, la vitesse psychomotrice, la coordination fine et la mémoire épisodique qui sont touchées (Gagnon et al., 2014; Stranks and Crowe, 2016; Olaithe et al., 2018).

Plus récemment, l'AOS a été identifiée comme facteur de risque pour le développement du trouble cognitif léger (Leng et al., 2017) et de la démence (Polsek et al., 2018; Gosselin et al., 2019) chez les personnes âgées. La démence de type Alzheimer pourrait être particulièrement liée à l'AOS. Des données récentes montrent que les personnes souffrant d'AOS développent dans une plus grande proportion la maladie d'Alzheimer et la développent précocement (Osorio et al., 2015; Andrade et al., 2018). Plusieurs mécanismes non mutuellement exclusifs pourraient conduire au déclin cognitif anormal, notamment une réduction de la neurogenèse et de la plasticité synaptique, des perturbations de petits vaisseaux sanguins cérébraux et des modifications de la matière grise et blanche cérébrale dues à l'AOS. De plus, on note chez les patients ayant l'AOS une accumulation

de plaques amyloïdes et de protéines tau hyperphosphorylées, deux marqueurs importants de la maladie d'Alzheimer (Daulatzai, 2013; Andrade et al., 2018; Baril et al., 2018b).

Les différentes conséquences de l'AOS ci-mentionnées contribuent à l'augmentation de la mortalité toutes causes confondues observées chez les patients apnéiques (Marshall et al., 2014; Fu et al., 2017; Xie et al., 2017). L'AOS engendre donc des coûts faramineux pour la société qui pourraient être diminués par le dépistage et le traitement de cette maladie (Watson, 2016)

## **1.4. Traitement de l'AOS**

### **1.4.1. Prise en charge clinique, acceptabilité et adhérence**

Plusieurs options thérapeutiques sont à la disposition du clinicien pour le traitement de l'AOS dépendamment du patient et de la sévérité du problème. De façon générale, on peut recommander une perte de poids si l'indice de masse corporelle dépasse 25, ainsi que de l'activité physique, car cela peut aider à la gestion de l'AOS comme pour les autres comorbidités (Lafond, 2014; Dobrosielski et al., 2017). Le traitement de première ligne recommandé et le plus utilisé pour l'AOS est la pression positive continue (PPC) (mieux connu en anglais : continuous positive airway pressure, CPAP) (Laratta et al., 2017). La PPC permet de garder les voies respiratoires ouvertes durant le sommeil ce qui rend l'IAH normal ( $<5$ ) dans la majorité des cas (Jonas et al., 2017). Le traitement par PPC améliore l'efficacité de sommeil, la saturation en oxygène, la somnolence et la qualité de vie (Giles et al., 2006; Campos-Rodriguez et al., 2016b; Jonas et al., 2017). Dans les cas où le traitement par PPC n'est pas toléré ou accepté par le patient ayant de l'AOS légère-moderée, le clinicien peut offrir un appareil oral qui permet d'avancer la mandibule ou retient la langue pour éviter l'affaissement des voies respiratoires (Laratta et al., 2017). Malgré que ces appareils diminuent la somnolence diurne, ils ne sont pas aussi efficaces que la PPC pour diminuer l'IAH

(Laratta et al., 2017). La chirurgie peut être requise dans des cas bien précis où une anomalie anatomique franche cause l'AOS réfractaire aux traitements standards (Laratta et al., 2017).

Malgré que la PPC soit un traitement efficace à l'AOS, environ 40% des patients refusent de le débiter (Lee et al., 2017; Tan et al., 2018). La situation semble plus grave chez les personnes âgées, alors que seulement 31,5% des patients acceptaient de commencer le traitement par PPC, comparativement à 60% chez les plus jeunes (Yang et al., 2013). L'adhérence au traitement est généralement définie par une utilisation moyenne de plus de 4 heures par nuit sur plus de 70% des nuits (Schwab et al., 2013). Cette définition d'une bonne adhérence provient des études ayant évalué l'efficacité de la PPC à réduire la somnolence diurne, à améliorer la qualité de vie et les fonctions cognitives ainsi qu'à réduire les événements cardiovasculaires (Schwab et al., 2013). Cette définition n'est pas parfaite, car certains auteurs mentionnent que l'on pourrait manquer certains bénéfices observés avec moins d'utilisation (Schwab et al., 2013), alors que d'autres proposent que cette coupure soit trop libérale, et qu'une utilisation plus importante doit être obtenue pour avoir les bienfaits (Masa and Corral-Penafiel, 2014). L'adhérence au traitement est sous-optimale dans la population, celle-ci se situant entre 17% et 71% (Weaver and Grunstein, 2008). L'adhérence est influencée par une multitude de facteurs (Mehrtash et al., 2019). D'abord, l'âge semble être un facteur influençant l'adhérence au traitement par PPC. Toutefois, les études rapportent des résultats divergents. Une étude faite chez des personnes âgées de 51 ans en moyenne montre une corrélation positive entre l'âge avancé et un taux d'adhérence plus élevé à 6 mois (Sin et al., 2002). Par contre, une récente étude s'étalant sur 10 ans a montré que la proportion de personnes adhérentes diminuait significativement avec l'âge chez les personnes de 65 ans et plus (Martinez-Garcia et al., 2019). De plus, un haut statut socioéconomique (Simon-Tuval et al., 2009; Gulati et al., 2017), une sévérité élevée d'AOS (Krieger et al., 1996; Kohler et al., 2010; Campos-

Rodriguez et al., 2016a) et de ces symptômes (McArdle et al., 1999) ainsi que d'autres variables psychosociales comme un bon support social (Lewis et al., 2004) influencent positivement l'adhérence au traitement par PPC.

### **1.4.2. Impact du traitement par PPC**

En éliminant les événements respiratoires, le traitement par PPC supprime les dérèglements physiologiques comme les hypoxémies, les hypercapnies, les activations du système nerveux sympathique et les perturbations hémodynamiques et leurs conséquences. On observe donc une diminution de l'hypoxie tissulaire (Dempsey et al., 2010) et plus spécifiquement une diminution de l'hypoxie cérébrale (Schwarz et al., 2018). Ainsi, le traitement par PPC permet de diminuer le stress oxydatif auparavant observé chez les personnes atteintes d'AOS (Alonso-Fernandez et al., 2009; Christou et al., 2009). Mis ensemble, ces éléments peuvent expliquer la diminution d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, d'accidents vasculaires cérébraux, de maladies coronariennes et d'événements cardiaques majeurs observée chez les utilisateurs de PPC (Dempsey et al., 2010; Abuzaid et al., 2017). Le traitement par PPC a aussi un effet sur la santé métabolique. Une récente méta-analyse met en lumière l'avantage de l'utilisation de la PPC pour prévenir le développement du diabète de type 2 chez les patients non-diabétiques ou pré-diabétiques (Chen et al., 2017b). Pour les personnes souffrant déjà du diabète de type 2, le traitement par PPC permet un meilleur contrôle de la glycémie ainsi qu'une amélioration de la résistance tissulaire à l'insuline (Martinez-Ceron et al., 2016). Pour ce qui est de la stéatose hépatique non alcoolique, une étude n'a pas trouvé d'effet du traitement par PPC, mais souligne qu'un effet n'est pas à exclure notamment à cause d'un manque de données de qualité ainsi qu'une faible durée de traitement (maximum 12 mois) (Labarca et al., 2018).

Les résultats concernant l'efficacité du traitement par PPC à diminuer les symptômes dépressifs et anxieux sont mitigés (Saunamaki and Jehkonen, 2007). Une récente méta-analyse a toutefois rapporté une diminution de symptômes dépressifs après un traitement par PPC (Zheng et al., 2019). Le traitement par PPC permet aussi d'améliorer les atteintes cognitives associées à l'AOS (pour une revue, voir (Gagnon et al., 2014)). Dans un premier temps, on note avec le traitement une amélioration de la vigilance et de l'attention, sans toutefois revenir à des niveaux comparables aux personnes sans AOS. C'est aussi le cas pour les fonctions exécutives où l'on observe une amélioration légère à modérée. L'amélioration partielle des fonctions exécutives pourrait être en partie expliquée par l'atteinte persistante de l'attention et la vigilance malgré le traitement par PPC ou une atteinte non-réversible du cortex préfrontal. Pour le domaine de la mémoire épisodique, les études rapportent des résultats divergents, alors qu'environ la moitié des études montrent une amélioration suite au traitement par PPC (Gagnon et al., 2014; Daurat et al., 2016). La majorité des études sur les fonctions cognitives ont toutefois été réalisées avec des adultes d'âge moyen. Chez les personnes âgées, *Dalmases et al.* ont observé une amélioration de la mémoire à court terme, de la mémoire de travail, de l'attention sélective et des fonctions exécutives suite à un traitement par PPC de trois mois (Dalmases et al., 2015), alors que McMillan et al. n'ont observé aucune différence après 12 mois de traitement (McMillan et al., 2014). Dans la cohorte *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*, le traitement par PPC retardait d'environ 10 ans l'apparition du trouble cognitif léger chez les personnes souffrant d'AOS, passant de 72 ans à 82 ans (Osorio et al., 2015). De plus, chez les patients déjà atteints de la maladie d'Alzheimer, le traitement par PPC ralentissait le déclin cognitif mesuré par le Mini-Examen de l'État Mental (Troussiere et al., 2014). Ces résultats soulignent que l'AOS est un facteur de risque pour le déclin cognitif chez les personnes âgées et que son traitement semble efficace à ralentir ce déclin.

## **1.5. Utilité de la neuroimagerie pour comprendre les conséquences de l'AOS**

### **1.5.1. Matière grise et matière blanche cérébrale**

Sous l'hypothèse que les stress répétés aux cellules cérébrales occasionnés par l'AOS pourraient mener à leur mort, plusieurs études ont tenté de caractériser ces changements à l'aide de la neuroimagerie. Plusieurs techniques de neuroimagerie sont à la disposition des chercheurs et permettent d'observer différentes facettes du cerveau. Pour préciser les changements de structure du cerveau, l'imagerie par résonance magnétique est la méthode de choix en permettant d'analyser la matière grise et la matière blanche. Il est aussi possible d'étudier le fonctionnement cérébral, comme le flot sanguin et le métabolisme cérébral, avec la résonance magnétique et l'imagerie nucléaire. Dans ce projet, nous avons étudié le fonctionnement cérébral à l'aide de l'imagerie nucléaire. Dans le but de donner un aperçu global des atteintes cérébrales dans l'AOS, nous présenterons d'abord les résultats d'analyses structurelles sur la matière grise et la matière blanche.

Pour la matière grise cérébrale, plusieurs méthodes d'analyses des images acquises en résonance magnétique ont été utilisées, dont la morphométrie basée sur le voxel, la volumétrie et l'épaisseur corticale. De manière générale, les études incluaient des participants entre 30 et 60 ans avec de l'AOS sévère. Une récente méta-analyse avec la morphométrie basée sur le voxel concluait à de l'atrophie au niveau du cortex cingulaire, du gyrus frontal supérieur et du cervelet dans l'hémisphère gauche et du gyrus moyen du cortex temporal droit et du cortex prémoteur droit chez les apnéiques comparativement aux sujets en santé (Shi et al., 2017). Toutefois, deux études dans cette méta-analyse (Fatouleh et al., 2014; Lin et al., 2016) et deux autres études (Lundblad et al., 2014; Taylor et al., 2017) ont observé des régions hypertrophiées, notamment au niveau de

l'hippocampe, du thalamus, de l'insula et du tronc cérébral chez les patients souffrant d'AOS. Les autres méthodes d'analyse d'imagerie ont fourni des résultats semblables, c'est-à-dire plusieurs régions où l'on observait une atrophie et quelques régions où il y avait de l'hypertrophie (Kumar et al., 2008; Torelli et al., 2011; Dusak et al., 2013; Joo et al., 2013; Rosenzweig et al., 2013; Kumar et al., 2014; Sforza et al., 2016; Taylor et al., 2017; Macey et al., 2018a). Notre groupe a récemment publié une étude où une population plus âgée (moyenne de  $65,3 \pm 5,6$  ans) montrait des augmentations d'épaisseur corticale en fonction de la sévérité de l'AOS : plus l'AOS était sévère (principalement l'hypoxémie), plus le cortex était épais dans les régions du gyrus médian frontal gauche, du gyrus cingulaire postérieur gauche, du pôle frontal droit, du lobe pariétal supérieur et inférieur droit ainsi que de la région pars triangularis droite (Baril et al., 2017). Des augmentations de volume dans les régions du pars orbitalis gauche et de l'amygdale droit ont aussi été observées en association avec une plus grande sévérité de l'AOS dans cette étude. Ces augmentations de volume et d'épaisseur corticale ont été interprétées comme des mécanismes adaptatifs ou réactifs du cerveau (ex. œdème cérébral, augmentation de cellules gliales). L'effet du traitement de l'AOS sur la matière grise a aussi été étudié dans quatre études chez des sujets âgés de 40 à 50 ans en moyenne, avec de l'AOS sévère. Suite au traitement par PPC, deux études ont observé des augmentations de volume de matière grise notamment au niveau de l'hippocampe, cortex frontal, gyri pré/post-centraux et gyrus précuneus (Canessa et al., 2011; Kim et al., 2016). Les auteurs ont interprété ces résultats par une prolifération de la neuropile suite au traitement. Une autre étude n'a trouvé aucun changement après deux mois de PPC (Huynh et al., 2014). *Lin et al.* ont quant à eux mesuré l'effet sur la matière grise d'un traitement par chirurgie visant à réduire la quantité de tissus mous et à rigidifier le palais mou (Lin et al., 2016). Deux mois après la chirurgie, les auteurs ont observé des diminutions de volume dans les régions temporales et hippocampiques chez les

patients traités que les auteurs ont interprétés comme un renversement de l'œdème cérébral causé par l'hypoxie intermittente.

Pour examiner la matière blanche dans l'AOS, deux méthodes basées sur l'imagerie par résonance magnétique ont été utilisées. La première méthode utilisant les séquences T2 et *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) a permis de mettre en évidence des hyperintensités au niveau de la matière blanche dans l'AOS. Ces hyperintensités représentent des dommages ischémiques à la matière blanche (Brickman et al., 2009). Plusieurs études ont effectivement observé des hyperintensités chez les sujets âgés de 53 à 72 ans souffrant d'AOS (Kim et al., 2013; Baik et al., 2015; Del Brutto et al., 2017; Yilmaz Avcı et al., 2017). D'autres n'ont toutefois pas noté de différence avec les sujets contrôles (Castillo et al., 2015; Lutsey et al., 2016). Une autre méthode permet une analyse plus fine et automatisée des caractéristiques de la matière blanche en utilisant l'imagerie par tenseur de diffusion. Cette séquence mesure la diffusion des molécules d'eau dans le cerveau et permet ainsi d'estimer l'intégrité de la matière blanche. Des bris cellulaires provoqueront une augmentation de la diffusion des molécules d'eau et donc une perte d'anisotropie. Chez des personnes âgées de 30 à 60 ans atteintes d'AOS, plusieurs études ont observé des diminutions d'anisotropie fractionnelle dans la matière blanche (Macey et al., 2008; Castronovo et al., 2014; Chen et al., 2015). Le traitement par PPC permet de partiellement renverser ces anomalies de matière blanche chez les adultes d'âge moyen (Castronovo et al., 2014; Xiong et al., 2017; Zhang et al., 2019).

### **1.5.2. Flot sanguin et métabolisme cérébral**

Le FSC est influencé par une multitude de facteurs incluant les pressions partielles en oxygène et dioxyde de carbone, ce qui explique les perturbations lors des événements respiratoires. Un second facteur déterminant le FSC est l'activité neuronale. Ce phénomène est connu comme le

couplage neuro-vasculaire et représente la façon dont le FSC est lié temporellement et spatialement à l'activité neuronale (Phillips et al., 2016). Lorsque l'activité neuronale augmente dans une région, une cascade moléculaire mène à la libération d'agents vasodilatateurs qui permettent l'augmentation du FSC dans cette région. En exploitant ce principe, il est donc possible d'estimer l'activité neuronale en mesurant le FSC régional.

Plusieurs techniques de neuroimagerie sont utilisées pour mesurer le FSC. Dans ce projet, nous avons utilisé la tomographie par émission monophotonique (TEMP) pour mesurer le FSC. Cette technique consiste en l'injection de ligands lipophiles, comme l'hexa-méthyl-amino-propylenamine-oxime (HMPAO), qui est une petite molécule stable voyageant dans la circulation sanguine et pouvant passer rapidement et librement la barrière hémato-encéphalique (Asenbaum et al., 1998). Une fois la barrière hémato-encéphalique passée et que le HMPAO se retrouve dans le compartiment intracellulaire cérébral, celui-ci est transformé par une enzyme. Ce changement de conformation l'emprisonne dans la cellule. Le HMPAO s'accumule donc en plus grande quantité là où la perfusion est la plus importante. Puisqu'on ne peut pas mesurer le HMPAO seul, il est possible d'y lier une molécule radioactive, le Technitium 99m ( $^{99}\text{Tc}$ ), pour former le radioligand  $^{99}\text{Tc}$ -HMPAO. Le radioligand libère des photons qui sont captés par une caméra gamma. Ainsi, la quantité de radiation enregistrée dans une région est proportionnelle au FSC dans cette région.

Quatre études ont utilisé la TEMP à l'éveil pour caractériser les changements de FSC dans l'AOS ; la principale question étant de savoir si l'AOS est associée à des modifications du fonctionnement cérébral diurne. Trois de ces études incluaient des participants d'environ 46 ans, souffrant en moyenne d'AOS très sévère (IAH > 60) (Joo et al., 2007; Shiota et al., 2014; Kim et al., 2017). Celles-ci ont observé des hypoperfusions chez les patients ayant de l'AOS en comparaison avec les contrôles au niveau des gyri parahippocampaux bilatéraux, du gyrus lingual

gauche (Joo et al., 2007), des gyri frontaux médians et supérieurs (Shiota et al., 2014), des gyri frontaux médians bilatéraux, des gyri parahippocampiques et angulaire gauches, du gyrus orbitofrontal médian droit, du gyrus cingulaire droit, du gyrus postcentral droit et du cervelet droit (Kim et al., 2017). Une quatrième étude de notre groupe qui incluait des participants plus âgés (65 ans en moyenne) a aussi montré des hypoperfusions, mais plus particulièrement chez les patients avec l'AOS sévère, alors que les participants avec de l'AOS légère ne montraient pas de changements (Baril et al., 2015). Ces hypoperfusions se situaient au niveau des gyri pré et post-centraux gauches ainsi qu'aux lobes supérieur et inférieur du cortex pariétal gauche. De plus, certaines caractéristiques de sévérité de l'AOS (IAH, index d'hypopnée, proportion du temps de sommeil occupé par ronflement, durée de sommeil passé sous 90% de saturation en oxygène et somnolence) corrélaient avec des hypoperfusions corticales et des hyperperfusions sous-corticales. Ces hyperperfusions sous-corticales pourraient être expliquées par des mécanismes voulant protéger les régions critiques du cerveau du stress induit par l'AOS.

La tomographie par émission de positrons (TEP) est une autre méthode semblable à la TEMP qui permet de mesurer le métabolisme cellulaire à l'aide de radiotraceurs. Deux études utilisant la TEP chez des sujets d'âge moyen ayant de l'AOS sévère ont observé plusieurs régions d'hypométabolisme, notamment dans les régions frontales et pariétales (Yaouhi et al., 2009; Ju et al., 2012).

La méthode de marquage des spins artériels (*arterial spin labelling* en anglais) est une technique utilisant l'imagerie par résonance magnétique pour mesurer le FSC. Dans un groupe de participants d'âge moyen avec de l'AOS sévère, une étude a observé plusieurs régions d'hypoperfusions au niveau du tronc cérébral (Yadav et al., 2013). Dans une autre étude, les auteurs n'ont pas observé de différence de FSC dans le groupe ayant de l'AOS légère comparativement

aux contrôles (Innes et al., 2015). Par contre, trois régions étaient hypoperfusées dans le groupe de sévérité moyenne à sévère. La première région se situait au niveau du cortex cingulaire bilatéralement, du cortex orbitofrontal gauche et du putamen gauche; la seconde région au niveau du cortex temporal fusiforme droit, du gyrus parahippocampal droit et hippocampal droit; la troisième région comprenait le thalamus droit (Innes et al., 2015). Des hypoperfusions ont aussi été observées chez un groupe d'hommes avec de l'AOS sévère dans plusieurs régions semblables aux études précédentes autant au niveau cortical (frontal et temporal) que sous-corticale (putamen, noyau caudé et thalamus) (Chen et al., 2017a). De plus, ces hypoperfusions corrélaient avec des hausses de marqueurs inflammatoires représentant l'apoptose de leucocytes. *Nie et al.* ont aussi observé des hypoperfusions en temporal, frontal et parahippocampal, mais une hyperperfusion des gyrus frontaux supérieurs bilatéraux (Nie et al., 2017). Cette hyperperfusion corrélaait avec la durée des apnées. Les auteurs ont émis l'hypothèse que cette augmentation de perfusion pouvait être due à une suractivation afin de compenser le stress encouru par l'AOS. Finalement, une étude n'a pas trouvé de différence de FSC entre les sujets avec l'AOS et les contrôles (Prilipko et al., 2014).

### **1.5.3. Effet du traitement de l'AOS sur le FSC**

Très peu d'études se sont penchées sur l'effet du traitement par PPC sur les changements de FSC et seulement deux d'entre elles ont utilisé la TEMP. Comme mentionné précédemment, ces études ont observé des hypoperfusions avant le traitement par PPC (Shiota et al., 2014; Kim et al., 2017). Un traitement par PPC de trois mois a éliminé les différences de FSC entre les patients avec AOS et les contrôles (Shiota et al., 2014). De plus, en comparant le FSC avant et après la période de traitement, les auteurs ont observé des augmentations de perfusion au niveau des gyri parahippocampaux, du gyrus lingual droit, du cuneus droit et de la région frontale. Un traitement de huit mois a permis de complètement normaliser certaines régions préalablement hypoperfusées

comparativement aux contrôles, alors que d'autres régions n'étaient que partiellement renversées (Kim et al., 2017). Néanmoins, toutes les régions hypoperfusées au départ ont vu leur FSC augmentée suite au traitement. En utilisant le marquage des spins artériels, l'étude de *Prilipko et al.*, n'ayant pas trouvé de différence entre les patients avec l'AOS et les contrôles, n'ont pas observé d'effet du traitement par PPC après deux mois (Prilipko et al., 2014). Par contre, l'adhérence au traitement par PPC dans cette étude était sous-optimale avec une utilisation d'environ 63% des nuits, en deçà du 70% normalement utilisé comme point de coupure. Concernant le métabolisme observé en TEP, une étude a mis en évidence une augmentation du métabolisme des gyri précentraux bilatéraux et du cortex cingulaire antérieur gauche sans toutefois atteindre le niveau du groupe contrôle (Ju et al., 2012).

#### **1.5.4. Résumé des connaissances actuelles et questions qui demeurent**

En résumé, les études ayant évalué le FSC à l'éveil chez les adultes souffrant d'AOS ont généralement montré de l'hypoperfusion et de l'hypométabolisme, principalement dans les régions temporales, frontales, pariétales, hippocampiques et cingulaires. Le traitement par PPC semble capable, au moins partiellement, de renverser ces perturbations. Cependant, il faut noter que la majorité de ces études ont été faites avec des populations d'âge moyen. On ne peut donc pas savoir si ces résultats sont généralisables à une population plus âgée. De plus, les durées de traitement par PPC étaient courtes dans les études précédentes. On ne connaît donc pas l'effet à long terme du traitement par PPC sur le FSC. Finalement, aucune étude ne s'est intéressée à l'impact à long terme de l'AOS non traitée sur le FSC. Puisqu'une proportion importante des personnes avec l'AOS refuse ou n'utilise pas le traitement par PPC selon les recommandations, il est important de connaître l'effet à long terme de l'AOS non traitée. Dans une perspective clinique, ces informations seraient très pertinentes pour l'équipe traitante puisque la connaissance par les patients des

bénéfices potentiels du traitement par PPC et des risques encourus par le refus de traitement sont des facteurs associés à une meilleure adhérence dans la population âgée (Weaver and Chasens, 2007).

## **2. Objectifs et hypothèses**

### **2.1. Objectifs**

Étant donné que l'AOS est un problème important dans la population vieillissante, et que les personnes âgées sont potentiellement plus sensibles aux effets de l'AOS, les principaux objectifs de ce projet de recherche étaient d'explorer l'effet du traitement par PPC sur les altérations de perfusion cérébrale observées chez les personnes de plus de 55 ans souffrant d'AOS. De plus, ce projet visait à vérifier si les anomalies de FSC observées chez les patients présentant de l'AOS allaient s'accroître chez ceux refusant le traitement par PPC. Plus spécifiquement, les objectifs de ce projet de recherche étaient :

Objectif A : Explorer les effets à long-terme de l'AOS non traitée sur le FSC chez des personnes apnéiques d'âge moyen à âgées. Pour y parvenir, nous avons évalué longitudinalement les changements de FSC régionaux à l'éveil des personnes avec de l'AOS et n'utilisant pas de méthode de traitement comparativement à des personnes contrôles.

Objectif B : Mesurer l'impact du traitement par PPC sur le FSC chez des personnes apnéiques d'âge moyen et âgées. Pour y parvenir, nous avons évalué longitudinalement les changements de FSC régionaux à l'éveil des personnes avec de l'AOS traitées par PPC comparativement à des personnes contrôles.

### **2.2. Hypothèses**

Hypothèse pour l'objectif A : Les participants utilisant le traitement par PPC présenteront une augmentation de FSC dans les régions auparavant hypoperfusées. Pour ce qui est du groupe

contrôle, malgré qu'il y ait une diminution de FSC dans le vieillissement normal, nous ne nous attendons pas à une diminution significative en 1,5 an (Pagani et al., 2002).

Hypothèse pour objectif B : Les participants souffrants d'AOS non traitée présenteront une diminution de FSC à travers le temps dans des régions reconnues auparavant comme sensibles à l'OSA.

## **3. Méthodes et résultats**

### **3.1. Mise en contexte du projet de recherche**

Ce projet de maîtrise s'inscrit dans le cadre d'un programme de recherche longitudinal sur l'AOS et le trouble cognitif léger qui vise globalement à comprendre la contribution de l'AOS dans le déclin des fonctions cognitives chez des personnes âgées et ultimement à mener vers le trouble cognitif léger ou la démence. Cent cinquante-quatre participants ont été recrutés de 2012 à 2016 et une proportion d'entre eux ont été suivis pour une période de trois ans. Dans un premier temps, les participants ont été contactés pour une entrevue téléphonique, suivie d'une rencontre pour s'assurer qu'ils répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion. Lors de leur première visite au laboratoire, l'évaluation des participants comprenait plusieurs questionnaires, une prise de sang pour test de routine et génotypage, ainsi qu'une nuit complète au laboratoire pour l'enregistrement polysomnographique. Le lendemain, les participants ont été évalués en neuropsychologie. Les participants ont également été invités au volet neuroimagerie du projet comprenant une TEMP et une imagerie par résonance magnétique. Cette dernière partie se déroulait quelques jours après la nuit au laboratoire. Les participants nouvellement diagnostiqués avec l'AOS ont été référés à la clinique d'apnée du sommeil de notre centre où ils ont pu se faire offrir un traitement par PPC si le médecin le jugeait nécessaire. Les participants étaient libres d'accepter ou de refuser le traitement. L'adhérence au traitement a été suivie par des appels téléphoniques ainsi que par les relevés de l'appareil à PPC.

Environ 18 mois après leur première visite, les participants ont été invités au laboratoire pour la deuxième évaluation. Celle-ci comprenait des questionnaires et une évaluation

neuropsychologique complète. Comme lors de la première visite, les participants ont été invités à participer au volet de neuroimagerie.

### **3.2. Article scientifique**

**Title:** Longitudinal changes in cerebral blood flow in middle-aged and older adults with treated and non-treated obstructive sleep apnea

**Authors:**

Francis L'Heureux, BSc<sup>1,2</sup>; Andrée-Ann Baril, PhD<sup>1,3</sup>; Katia Gagnon, PhD<sup>1,4</sup>; Jean-Paul Soucy, MD, M.Sc.<sup>6</sup>; Chantal Lafond, MD<sup>1</sup>; Jacques Montplaisir, MD, PhD<sup>1,3</sup>; Nadia Gosselin PhD<sup>1,5</sup>

1. Center for Advanced Research in Sleep Medicine (CARSM), Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
2. Université de Montréal, Department of Neurosciences, Montreal, Quebec, Canada
3. Université de Montréal, Department of Psychiatry, Montreal, Quebec, Canada
4. Université du Québec à Montreal, Department of Psychology, Montreal, Quebec, Canada
5. Université de Montréal, Department of Psychology, Montreal, Quebec, Canada
6. McGill University, McConnel Brain Imaging Centre, Montreal, Quebec, Canada

**Corresponding author:** Nadia Gosselin, Ph.D.

Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

**Sera soumis au journal :** Sleep journal

**Contribution du candidat :** acquisition des données de sommeil et de neuroimagerie en laboratoire, analyses des données, interprétation des données, écriture et révision de l'article suite aux commentaires des co-auteurs, processus de soumission et de révision par les pairs auprès du journal scientifique.

## Abstract

**Objectives:** Recent studies showed that obstructive sleep apnea (OSA) is associated with abnormal cerebral perfusion during wakeful rest. Whether these abnormal cerebral perfusions increase when OSA remain non-treated or whether they are reduced when OSA is treated with continuous positive airway pressure (CPAP) is unknown. Here, we examined longitudinal changes in regional cerebral blood flow (rCBF) during wakeful rest in middle-aged and older adults with treated or untreated OSA.

**Methods:** Twelve control subjects ( $64.8 \pm 8.0$  years old, 3 females, mean AHI:  $2.0 \pm 1.5$  events/h) and 23 participants with newly diagnosed OSA ( $67.8 \pm 6.2$  years old, 3 females, mean AHI:  $33.4 \pm 19.4$  events/h), were evaluated with one night of in-laboratory polysomnography and with  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO single-photon emission computed tomography (SPECT) imaging during wakeful rest. Participants with OSA were referred to a sleep apnea clinic and 13 of them decided to start the CPAP treatment. Controls as well as treated and untreated OSA participants were tested again with cerebral SPECT after 18 months. Voxel-based analysis and extracted rCBF values were used to assess changes between visits in each group.

**Results:** The untreated OSA group showed significant decreased rCBF in the left hippocampus, the right parahippocampal gyrus and the left superior temporal pole over time. The treated group showed increased rCBF in the left inferior temporal gyrus in the follow-up testing compared to the baseline. No changes were found over time in the control group.

**Conclusions:** The untreated OSA group showed worsening of their rCBF over time, while participants with treated OSA showed improvement. Considering that OSA possibly accelerates cognitive decline in older adults, CPAP treatment could help improving general brain health and

reduce risk for cognitive impairment and dementia. Further longitudinal studies in late middle-aged and older adults with OSA are needed to confirm our results.

**Keywords (3-10):** obstructive sleep apnea, continuous positive airway pressure, single photon emission computed tomography (SPECT), regional cerebral blood flow, cerebral perfusion, neuroimaging, aging

## INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is a disorder characterized by repeated obstructions of the upper airway during sleep. These obstructions cause decreases (hypopneas) or complete cessations (apneas) of the respiratory flow. OSA is common, especially in the elderly population where the prevalence can reach 50% in some studies (Senaratna et al., 2017), the majority of those being undiagnosed (Braley et al., 2018). Disturbed respiratory flow causes intermittent hypoxemia and micro-arousals leading to fragmented sleep (Malhotra and White, 2002). Daytime symptoms of OSA include excessive sleepiness, decreased ability to concentrate and decreased efficiency in daily activities (Ferini-Strambi et al., 2013).

During respiratory events, an initial increase in cerebral blood flow (CBF) is seen, followed by a decrease in CBF below resting values (Franklin, 2002). Disturbed nocturnal CBF combined with the intermittent decrease in blood oxygen saturation cause regional cerebral hypoxia, potentially damaging neural and vascular tissues (de Lima et al., 2010; Pizza et al., 2010; Feng et al., 2012; Angelo et al., 2014). These nocturnal events probably impact cerebral functioning during wakefulness. Indeed, in the case of neuronal and vascular damage, we could expect a decrease in regional CBF (rCBF), since rCBF is strongly coupled with brain activity and metabolism.

In agreement with this hypothesis, neuroimaging studies using arterial spin labelling to assess rCBF during wakefulness found hypoperfusion in the right frontal lobe, the temporal lobes, the parahippocampal gyri, the hippocampus, the basal ganglia, the cerebellum and the brainstem in moderate to severe OSA relative to controls (Yadav et al., 2013; Innes et al., 2015; Chen et al., 2017a; Nie et al., 2017). Similar brain regions were found to be affected in OSA using single photon emission computed tomography (SPECT) to assess rCBF and positron

emission tomography (PET) to quantify metabolism (Joo et al., 2007; Yaouhi et al., 2009; Shiota et al., 2014; Kim et al., 2017).

Our group recently studied rCBF in OSA compared to controls (Baril et al., 2015). While other studies have included middle-aged subjects (mostly aged between 30 and 60), our study focused on middle-aged to elderly participants (mean age: 64.5). We found decreased rCBF in the left parietal lobe, the left precentral gyrus, the bilateral postcentral gyri and the right precuneus. Since this pattern of hypoperfusion is seen in early Alzheimer's disease and because OSA has been identified as a possible risk factor for mild cognitive impairment and dementia (Gosselin et al., 2019), it is of the utmost importance to clarify whether OSA treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) can decelerate or reverse changes in rCBF.

In this study, our first objective was to measure the rCBF changes over 1.5 years in middle-aged to elderly individuals with untreated OSA relative to a control group. We hypothesized that participants with untreated OSA would present decreased rCBF over time in regions previously found as sensitive to OSA. The second objective was to measure whether changes in rCBF would also be found in participants who started using a CPAP treatment after their baseline testing. For this second objective, we hypothesized that CPAP treatment would increase rCBF in pre-existent hypoperfused regions.

## **METHODS**

### **Participants**

Participants between 56 and 82 years old were recruited for this project from the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal sleep apnea clinic's waiting list and from local newspaper ads. Inclusion and exclusion criteria were described in detail in our previous studies (Baril et al., 2015; Baril et al., 2017; Baril et al., 2018a). Exclusion criteria were 1) neurological,

neurodegenerative, psychiatric or pulmonary diseases; 2) sleep disorders other than OSA; 3) uncontrolled hypertension or diabetes; 4) body mass index  $>40 \text{ kg/m}^2$ ; 5) medication affecting the central nervous system or substance abuse. Claustrophobic subjects, preventing prolonged SPECT acquisition, were also excluded. Written and informed consent was obtained for all participants. The research protocol was approved by the Centre intégré universitaire de santé et des services sociaux du Nord de l'Île-de-Montréal ethic's committee (#2012-697).

### **Protocol overview**

Following a phone interview, participants meeting the inclusion criteria were invited to come to the sleep laboratory to continue the selection process. All participants filled the following questionnaires: Epworth Sleepiness Scale (Johns, 1991), Beck Depression Inventory-II (Beck et al., 1996) and the Beck Anxiety Inventory (Beck et al., 1988). A vascular burden score was also calculated for each participant (Villeneuve et al., 2009). The Montreal Cognitive Assessment (Nasreddine et al., 2005) was administered. They also performed a complete in-laboratory polysomnography. All participants underwent a brain SPECT during wakefulness (Time 1). Participants presenting OSA were referred to the sleep apnea clinic and were offered a CPAP treatment (they were free to accept or refuse it). Approximately 18 months after their first assessment, participants were called for a follow-up (Time 2), during which a new brain SPECT recording was performed during wakeful rest. For subjects who started CPAP treatment, compliance was followed using both information from the CPAP unit ( $n = 7$  subjects) or with telephone interviews ( $n = 6$  subjects). Compliance to CPAP treatment was considered adequate when participants used the CPAP mask on average  $>4$  hours/ night and used it at least 70% of the nights/month (Weaver and Grunstein, 2008). Subjects were separated in three groups: Controls (AHI  $<5$ ), Untreated OSA (AHI  $> 15$ ) and treated OSA.

### **Polysomnographic recording**

In-laboratory polysomnography included an electroencephalogram, electrooculogram, electromyogram and electrocardiogram and was described in our previous studies (Baril et al., 2015; Baril et al., 2017). Respiratory events were recorded with thoraco-abdominal gauges, a nasal cannula with a thermal sensor and a transcutaneous finger oximeter that measures the pulse and blood oxygen saturation. Sleep and respiratory events were identified by an electrophysiology technician in accordance with the most recent American Academy of Sleep Medicine rules (Iber and American Academy of Sleep Medicine., 2007; Berry et al., 2012). Apnea was defined as a reduction in airflow  $\geq 90\%$  from baseline which lasted  $\geq 10$  s. A hypopnea was defined by a reduction of the air flow  $\geq 30\%$  compared to the reference and which lasted  $\geq 10$  s accompanied by either a desaturation  $\geq 3\%$  or by a micro-arousal on the electroencephalogram.

### **SPECT image acquisition**

Participants were given a dose of 750 MBq of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, followed by a saline flush of 30 cc. Then, participants laid on a stretcher with their eyes closed for 20 minutes. Next, using a high-resolution brain-dedicated scanner (NeuroFOCUS, NeuroPhysics, Shirley, MA, USA), we performed a static 30 minutes scan during wakeful rest. The scanner provided a 2.5 mm full-width half-maximum spatial resolution. Using a filtered back projection, 32 slices were remodeled on a 128\*128 matrix, followed by an attenuation correction using Chang's method with a coefficient of 0.01/cm. Cerebellum was not accurately evaluated in all participants with this SPECT montage, we therefore excluded the cerebellum in all subsequent analysis. Images were visually reviewed for anomaly during acquisition. The same procedure was used at Time 1 and Time 2.

## **Image analysis**

Images were processed using SPM8 (Statistical Parametric Mapping 8, Wellcome Department of Imaging Neurosciences, Institute of Neurology, University of London, UK) in MatLab 8.5 (The MathWorks, Natick, MA, USA), as previously described (Baril et al., 2015; Baril et al., 2018a). Briefly, images were registered and normalized to the SPECT template in SPM8. For voxel-based analysis, images were then smoothed using a 12mm FWHM Gaussian filter. We used a proportional scaling normalization of individual image, so that the final regional results are relative to the mean global signal of CBF fixed at 50. For extraction analysis, we used Marsbar (Brett et al., Vol.16, No 2 ) to extract rCBF from normalized images in 90 different brain regions, as defined by the Automated Anatomical Labeling (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). We also used a proportional scaling normalization during extraction. At the end of processing for extraction, we finished with a rCBF value, relative to the global CBF, for each region of the brain, excluding the cerebellum.

## **Statistical analysis**

All statistical analyses, except for voxel-based, were performed using SPSS 24 (IBM SPSS Statistics, New York, USA). Chi-square and ANOVA with Tukey's post-hoc tests were used to determine if there were significant differences between the three groups for demographic, clinical and polysomnographic variables. We used two-way repeated measure ANOVAs (three groups and one repeated measure) to test for group and time differences for the Beck Depression Inventory-II, the Beck Anxiety Inventory, the Epworth sleepiness scale and the Montreal Cognitive Assessment. The results were considered significant at  $p < 0.05$ . Regarding the rCBF, we used two statistical analysis approaches, one based on voxel analyses and one based on extracted regions of interest. For the voxel-based analysis, we used SPM 8

and paired t-tests in each group to examine change in rCBF over time. Results were considered significant at a height threshold of  $p < 0.001$  uncorrected, with at least 200 contiguous significant voxels. For the regions of interest analysis, we used ANOVAs with three groups and one repeated measure for each of the 90 extracted regions.

## **RESULTS**

### **Demographic and clinical variables**

Thirty-eight participants were evaluated at Time 1 and Time 2. All subjects with OSA were newly diagnosed at Time 1 and non-treated at the beginning of the study. Two participants were excluded from the analysis due to poor SPECT quality and 1 for using a mandibular advancement device to treat OSA. The final sample was made of 35 participants (mean age:  $66.8 \pm 6.9$  years, 6 women). Among the 35 participants, 12 participants were controls (mean AHI at baseline:  $2.0 \pm 1.5$  events/h), 10 participants had untreated OSA (mean AHI at baseline:  $28.8 \pm 6.2$  events/h) and 13 participants decided to use CPAP to treat their OSA after the baseline assessment (mean AHI at baseline:  $37.0 \pm 25.1$  events/h). Demographic, clinical and polysomnographic variables are presented in Table 1. They were evaluated with SPECT at Time 2 on average  $18.3 \pm 1.7$  months (range 14-22) after the Time 1 evaluation, with no difference between groups.

### **Changes in symptoms and general cognitive functioning over 18 months**

Symptoms and general cognitive functioning variables are presented in Table 2. Groups did not differ in term of subjective sleepiness as measured by the Epworth Sleepiness Scale. No interaction was found between time and groups as well as no change over time. Also, groups did not differ in measures of depression and anxiety. Finally, no significant difference was found between groups for global cognition using the Montreal Cognitive Assessment.

### **rCBF changes over 18 months**

Using the voxel-based approach, no significant difference in rCBF was found between Time 1 and Time 2 in the three groups. When using the extracted rCBF values, we first observed a significant Group X Time interaction for the left hippocampus ( $F(2,32)=6.161$ ,  $p=0.005$ ). We then performed post-hoc ANOVA with one-repeated measure (Time) in each group separately and we found no changes with time in the control group ( $F(1,11)=2.977$ ,  $p=0.112$ ), while the treated OSA group showed a trend for increased perfusion with time ( $F(1,12)=3.486$ ,  $p=0.086$ ) and the non-treated OSA group showed significant decrease in perfusion ( $F(1,9)=7.915$ ,  $p=0.020$ ) (see Figure 1). Also, we found a trend for interaction for the right parahippocampal gyrus ( $F(2,32)=5.391$ ,  $p=0.010$ ), where no changes were found in the control group over time, while again, untreated subjects showed a decreased perfusion ( $F(1,9)=14.806$ ,  $p=0.004$ ) and treated subjects showed a trend for an increased perfusion over time ( $F(1,12)=3.808$ ,  $p=0.075$ ).

### **Supplementary sensitive analyses**

Because in SPM 8 we are not able to easily perform such statistical analyses, i.e. two-way ANOVAs, we had to perform paired t-tests in each group to examine longitudinal changes in rCBF. Therefore, in addition to the ANOVAs we performed on regions of interest, we also performed paired t-tests in each group separately in order to verify whether the absence of significant changes over time observed with the voxel-based approach was also found using paired t-tests in regions of interest. For these analyses, we used a p-value threshold at  $< 0.01$ . Our results showed different patterns depending on the group. Again, no change in rCBF was found in the control group. For the untreated OSA group, we observed significant decreases in rCBF during the time interval in the right parahippocampal gyrus ( $F(1,9)=3.848$ ,  $p=0.004$ ) and in the left superior temporal pole ( $F(1,9)=3.642$ ,  $p=0.005$ ). For the treated OSA group, a

significant increase in rCBF was observed in the left inferior temporal gyrus only ( $F(1,12)=3.213, p=0.007$ ).

## **DISCUSSION**

The objectives of this study were to investigate longitudinal rCBF changes during wakefulness in middle-aged to elderly adults with untreated or treated OSA compared to non-OSA subjects. We found that participants with CPAP showed improvement in their rCBF, while untreated participants had poorer rCBF over time. The temporal lobes, the hippocampal and parahippocampal regions seem particularly sensitive to the presence of OSA and its treatment. More specifically, in the untreated OSA group, we found a decreased rCBF over time within the left hippocampus, the right parahippocampal gyrus and the left superior temporal pole. In the treated OSA group, we found an increase in rCBF in the left inferior temporal gyrus and a trend in the left hippocampus and right parahippocampal gyrus. Interestingly, even if changes were found in rCBF, no changes were observed in general cognitive functioning (Montreal Cognitive Assessment) and symptoms of depression, anxiety and sleepiness. No changes were found over time in the control group.

### **Decreased rCBF in untreated OSA**

Participants with untreated OSA showed significant decreased rCBF in the left hippocampus, the right parahippocampal gyrus and the left superior temporal pole. These regions were previously reported in other studies as being hypoperfused in younger sample (mean age ranging from 38 to 57) of OSA patients compared to controls (Joo et al., 2007; Innes et al., 2015; Kim et al., 2017; Nie et al., 2017). These changes were observed even if many of our untreated OSA participants have relatively mild or asymptomatic OSA. The reduced rCBF may be explained by intermittent hypoxemia and oxidative stress in OSA (Lavie, 2015; Zhou et

al., 2016). Indeed, intermittent hypoxemia causes mitochondrial dysfunction leading to increased oxidative stress and various disturbances in cells, eventually leading to their death (Gaspar et al., 2017). Oxidative stress also causes an increase in inflammatory markers, further enhancing cell injuries (May and Mehra, 2014). More specifically, Snyder and al. found increased oxidative stress and inflammation in the hippocampus and the entorhinal cortex, a part of the parahippocampal gyrus in the Automated Anatomical Labeling, suggesting the vulnerability of this region in OSA (Snyder et al., 2017). From these pathophysiological mechanisms, two non-mutually exclusive hypotheses can explain hypoperfusion (Baril et al., 2015). First, reduced rCBF could be explained by vascular dysfunction. More specifically, intermittent hypoxemia in OSA causes endothelial dysfunction, notably through oxidative stress, inflammation, nitric oxide un-availability, cell apoptosis and damaged repairing process (Buchner et al., 2011; Feng et al., 2012). Endothelial dysfunction, leading to atherosclerosis, decreases vascular diameter therefore reducing perfusion (Davignon and Ganz, 2004). Several studies found decrease vaso-reactivity in OSA, a marker of endothelial dysfunction (Urbano et al., 2008; Prilipko et al., 2014; Coloma Navarro et al., 2016; Gregori-Pla et al., 2018). Moreover, a recent study found cerebral atherosclerosis in OSA patients (Song et al., 2017). Second, because perfusion is coupled with brain activity, neuronal and glial death would lead to decrease perfusion. In animal models, intermittent hypoxemia leads to neuronal cell death (Xu et al., 2004; Douglas et al., 2010). Moreover, a meta-analysis found reduced gray matter volume in bilateral parahippocampal gyrus and left middle temporal gyrus. (Weng et al., 2014). Thus, our results suggest that, by not treating OSA, it continues to induce damages to neuronal cells, leading to decreased rCBF over time.

### **Increased rCBF in treated OSA**

The main treatment for OSA is CPAP which keeps the upper airway open during sleep. CPAP reduces the AHI, thus improving sleep efficiency, oxygen saturation, sleepiness and overall quality of life (Giles et al., 2006). CPAP also improves diurnal systolic and diastolic blood pressure, highlighting the effect of OSA on blood flow regulation (Jonas et al., 2017). Few neuroimaging studies evaluated the impact of CPAP on rCBF and brain metabolism during wakefulness. One PET study (mean age: 47.9) found hypometabolism before treatment in several brain regions, notably the bilateral precentral gyri and left cingulate cortex (Ju et al., 2012). After 3-month of CPAP treatment, authors observed significant increase in metabolism in these brain regions. However, increase in brain metabolism did not reach the level observed in controls subjects. Two studies evaluated changes in rCBF following CPAP treatment. Shiota et al. observed hypoperfusions during wakefulness in the upper and middle frontal gyrus in severe OSA before treatment (mean age of OSA group: 48.7) (Shiota et al., 2014). After a 3 months CPAP treatment, there was no difference between the OSA and control group. By comparing the rCBF of OSA patients before and after CPAP treatment, they found an increase in rCBF in parahippocampal gyri, right lingual gyrus, cuneus, and frontal area. Finally, Kim and al. found hypoperfusion during wakefulness in different brain regions (mean age of OSA group: 46.3) (Kim et al., 2017). Following a 7.9 months CPAP treatment, rCBF was increased in all previously hypoperfused regions.

In our study, participants with treated OSA for 18 months showed increased rCBF in the left inferior temporal gyrus, a region that was previously found to be hypoperfused in OSA (Innes et al., 2015; Nie et al., 2017). Participants also showed a trend toward increased rCBF in

the left hippocampus and the right parahippocampal gyrus, a pattern also seen in previous studies (Shiota et al., 2014; Kim et al., 2017). This increase in perfusion might be due to the reduction of pathological stress with CPAP treatment. Indeed, CPAP is known to reduce markers of oxidative stress after a 2-month treatment (Alonso-Fernandez et al., 2009; Christou et al., 2009; de Lima et al., 2010; Zhou et al., 2016). However, it remains unclear if CPAP reduces inflammation as studies reported conflicting results using different blood markers (Unnikrishnan et al., 2015) and it was suggested that these inconsistencies might be explained by differences in studied population and that patient-specific or OSA-specific factors could influence the inflammation response to CPAP. A recent meta-analysis found that a 1 to 6 months CPAP treatment leads to significant and clinically relevant improvement in endothelial dysfunction (Schwarz et al., 2015). Also, Chen et al. concluded that a minimum of 6 months of CPAP was needed to decrease carotid intima-media thickness, an indicator of atherosclerosis (Chen et al., 2017c). Consequently, longer treatment duration seems necessary to reverse more severe impairment of vascular function. Thus, by reducing intermittent hypoxemia, CPAP allows vascularisation recovery, resulting in an increase in rCBF. Additionally, improved perfusion benefits neuronal cells. Studies found increased gray matter volume (Canessa et al., 2011; Kim et al., 2016), as well as reversal of white matter abnormalities after treating OSA (Castronovo et al., 2014) (mean age of OSA groups ranging from 43.2 to 49.2). Authors hypothesized that hypertrophy and proliferation of the neuropil could explain the increase in gray matter volume.

### **OSA, aging and risk of neurodegeneration**

Interestingly in our study, the temporal cortex, the parahippocampal region and the hippocampus were the most associated with either reduced perfusion in untreated participants

or increased perfusion in treated participants. These regions are also among the earliest regions to show changes (i.e. hypotrophy or reduced metabolism and perfusion) in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease and they appear even before behavioral or neuropsychological manifestations of neurodegeneration (Wierenga et al., 2014; Mak et al., 2017).

Hypoperfusion in these regions might be predictive of future neurodegeneration as hypoperfused inferior temporal gyrus was associated with development of cognitive impairment in cognitively normal elderly (Beason-Held et al., 2013) and hypoperfusion in the parahippocampal region was linked to conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease (Caroli et al., 2007; Park et al., 2012; Eskildsen et al., 2015). Whether the reduced perfusion found in our untreated OSA participants could represent vulnerability for further neurodegeneration is unknown but needs to be investigated in larger longitudinal studies. The increased rCBF observed in the treated OSA group suggest a protection against neurodegeneration as one study showed that CPAP delays the apparition of mild cognitive impairment (Osorio et al., 2015) and reduce cognitive decline in Alzheimer's disease (Troussiere et al., 2014). Large randomised placebo controlled studies are needed to explore this hypothesis.

### **Limitations**

We used an observational approach to explore longitudinal changes in rCBF in treated OSA, untreated OSA and control subjects. Our results reinforce the idea that larger randomised and controlled studies with CPAP are needed to understand the impact of OSA and its treatment on brain function in middle-aged and older adults. However, there are some limitations in our study. First, we were not able to analyse the cerebellum due to limitation of our SPECT scanner.

The cerebellum seems to be sensible to OSA, as it found to be atrophied (Shi et al., 2017) and hypoperfused in middle-aged participants (Chen et al., 2017a; Kim et al., 2017; Nie et al., 2017). Further studies are needed to assess the impact of OSA on the cerebellum, specifically in the elderly population, as well as the impact of long-term CPAP treatment. Secondly, we found rCBF changes in untreated and treated OSA groups using the extraction analysis, while we found no difference using the voxel-based approach. This result could be explained because the changes in perfusion are more diffuse within a region and were therefore not able to reach significance on a voxel-by-voxel analysis. By extracting a global value from a region of interest, the extracted approach might be more suitable to see this type of change. Another explanation might be a lack of power due to our small sample size. Lastly, we did not use control variables in our analysis as our groups were not significantly different for age and sex. Adding these control variables reduced the significance of our results, even though the same trends were observed. This effect of control variables could be explained by our small sample size.

## **CONCLUSION**

This study was the first to characterize longitudinal changes in the rCBF in untreated OSA. Also, by using an 18-month delay between visits, we were able to explore the long-term impact of CPAP on rCBF, compared to previous studies with treatment duration of 3 to 8 months. More than 40% of people refuse treatment at diagnosis, and between 29 and 83% of people using CPAP are considered non-adherent (Lee et al., 2017). Giving this information to the patients about the consequences of untreated OSA and the expected benefits of treatment are important factors in treatment adherence (Weaver and Chasens, 2007). This study highlights the needs to investigate the long-term impacts of treated and untreated OSA on brain health and risk of neurodegeneration in large cohorts of late middle-aged and older adults.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

The authors would like to thank H el ene Blais, BSc; Fatma Ben Aissa; Madiha Akesbi; Robert Houle; Dominique Petit, PhD; and Bich Nguyen, MD, for their participation in subject recruitment and data collection.

## FIGURES AND TABLES

### Tables

**Table 1.** Demographic, clinical and polysomnographic variables for control, untreated OSA and treated OSA groups.

Variables	Controls	Untreated	Treated	<i>F</i> or $\chi^2$	Post-hoc tests
	(A)	OSA (B)	OSA (C)		
Number of subjects	12	10	13		
Sex	9M; 3F	10M	10M; 3F	2.9	
Education (year)	16.3 (2.5)	16.1 (3.4)	14.3 (3.4)	1.4	
Age (years)	64.8 (8.0)	67.4 (4.1)	68.2 (7.6)	0.8	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.0 (3.0)	27.6 (2.0)	30.1 (3.4)	6.1†	A<C
Time between SPECT scans (months)	18.8 (1.9)	18.2 (1.5)	18.1 (1.7)	0.5	
Index of Vascular Burden score – Time 1	1.0 (1.0)	0.8 (0.8)	1.8 (1.2)	2.5	
<b>Sleep variables – Time 1</b>					
Total Sleep Time (min)	363.3 (76.6)	365.0 (57.9)	377.7 (67.0)	0.2	
Wake duration (min)	104.4 (56.2)	99.6 (63.3)	99.4 (43.1)	0.03	
Sleep efficiency (%)	77.3 (13.3)	79.0 (12.8)	78.9 (9.5)	0.07	

Micro-arousal index (events/h)	11.3 (3.8)	18.1 (8.5)	21.9 (9.6)	5.9 †	A<C
Sleep latency (min)	13.0 (7.7)	5.8 (4.8)	12.8 (14.0)	1.8	
Stage N1 (%)	16.8 (8.2)	27.6 (10.6)	30.8 (15.1)	4.7 †	A<C
Stage N2 (%)	58.5 (6.9)	53.0 (7.6)	52.5 (12.1)	1.5	
Stage N3 (%)	9.7 (10.6)	5.2 (6.1)	4.3 (4.1)	1.9	
REM sleep (%)	15.0 (5.0)	14.3 (5.1)	12.4 (4.0)	1.0	

---

**Respiratory variables -**

**Time 1**

Apnea-Hypopnea Index (events/h)	2.0 (1.5)	28.8 (6.2)	37.0 (25.1)	16.4 ‡	A<B,C
Total Sleep Time with apnea (%)	1.4 (1.2)	20.1 (10.5)	22.7 (15.8)	9.8 ‡	A<B,C
Mean SpO <sub>2</sub>	95.0 (1.0)	94.2 (1.0)	93.8 (1.2)	3.5 †	A>C
Minimal SpO <sub>2</sub>	89.7 (2.9)	82.5 (6.4)	81.2 (6.0)	9.0 ‡	A>B,C
Time spent with SpO <sub>2</sub> <90% (min)	0.1 (0.3)	11.8 (15.2)	16.3 (25.0)	2.9	

---

Results are presented as mean (standard deviation). OSA, obstructive sleep apnea; ns, non-significant; M, males; F, females; BMI, body mass index; NREM, Non-REM sleep; REM, Rapid eye movement sleep; SpO<sub>2</sub>, oxygen saturation. † p <0.05; ‡ p <0.001.

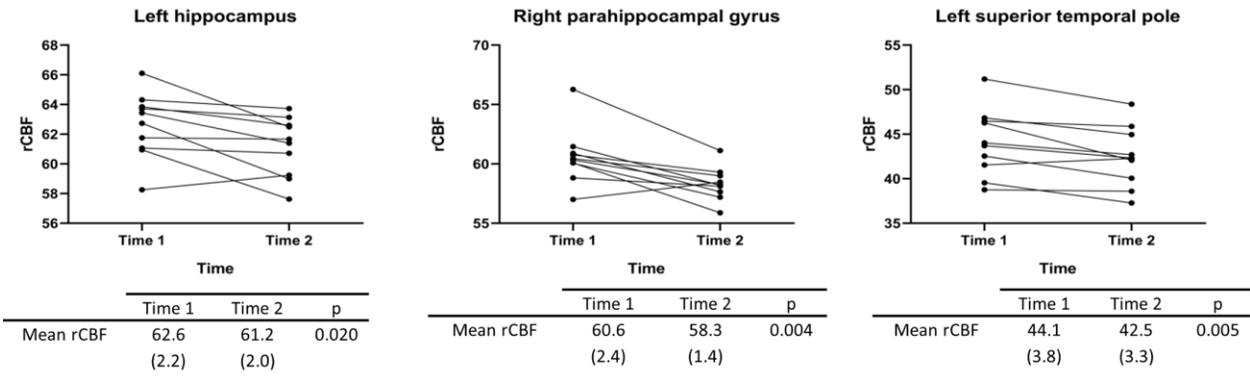
**Table 2.** Symptoms and general cognitive functioning analysis between time and groups using two-way repeated measures ANOVA

Variables	Controls	Untreated	Treated OSA	Interaction (Time X Groups)	
		OSA		<i>F</i>	p-value
Epworth Sleepiness Scale					
Time 1	8.4 (6.0)	11.7 (5.2)	8.2 (4.8)	0.027	0.973
Time 2	7.9 (5.9)	10.1 (6.2)	6.9 (3.5)		
Beck Anxiety Inventory					
Time 1	3.6 (4.8)	4.7 (4.9)	4.3 (4.8)	0.099	0.906
Time 2	3.1 (2.6)	3.9 (7.5)	3.1 (2.8)		
Beck Depression Inventory					
Time 1	4.1 (3.8)	9.4 (5.9)	7.5 (6.0)	0.103	0.902
Time 2	4.2 (3.3)	8.8 (8.7)	6.2 (6.0)		
MoCA					
Time 1	27.7 (2.3)	28.1 (2.0)	28.5 (1.6)	0.281	0.757
Time 2	26.4 (2.8)	27.4 (1.2)	26.5 (2.2)		

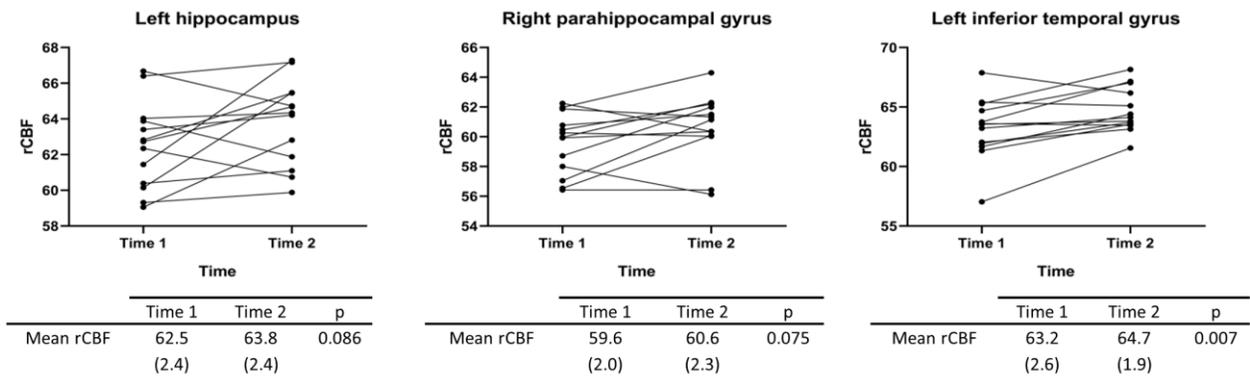
Results are presented as mean (standard deviation). OSA, obstructive sleep apnea; MoCA, Montreal Cognitive Assessment.

**Figure**

**Untreated OSA**



**Treated OSA**



**Figure 1.** Changes in rCBF between time 1 and time 2 in individual subjects of the untreated OSA group and the treated OSA group.

Each line represents a subject in the group. Significant decreases in rCBF are seen in the left hippocampus, the right parahippocampal gyrus and left superior temporal pole in the untreated OSA group. A significant increase in rCBF is seen in the left inferior temporal gyrus of the treated OSA group. Results in tables are presented as mean (standard deviation).

## **4. Discussion**

Ce projet de maîtrise comportait deux objectifs principaux. L'un consistait à évaluer si un traitement par PPC de 18 mois était associé à un renversement des anomalies de FSC chez des individus avec l'AOS. L'autre objectif était d'explorer les changements à long terme de FSC dans l'AOS non traitée. Nos hypothèses étaient que le traitement par PPC serait associé à une augmentation du FSC dans des régions connues comme hypoperfusées dans l'AOS et que chez les patients refusant le traitement, nous observerions une diminution de FSC dans des régions sensibles à l'AOS. Nos hypothèses se sont confirmées alors que nous avons observé une augmentation de perfusion au niveau du gyrus temporal inférieur gauche ainsi qu'une tendance à l'augmentation de perfusion de l'hippocampe gauche et du gyrus parahippocampique droit suite au traitement par PPC. Nous avons aussi observé une diminution de perfusion au niveau de l'hippocampe gauche, du gyrus parahippocampique droit et du pôle temporal supérieur gauche chez les participants n'ayant pas utilisé le traitement. Nous développerons sur les explications possibles de ces résultats, ainsi que leur place dans un modèle intégratif des changements cérébraux dans l'AOS. Nous discuterons aussi des impacts cliniques de ces résultats et finirons avec une analyse des forces et faiblesses de ce projet.

### **4.1. Diminution de perfusion dans l'AOS non traitée**

Dans le groupe de patients ayant refusé le traitement par PPC, nous avons observé, entre la première et la deuxième visite, une diminution de FSC au niveau de l'hippocampe gauche, du gyrus parahippocampique droit et du pôle temporal supérieur gauche. Ces régions ont déjà été rapportées dans la littérature comme étant hypoperfusées chez les personnes avec l'AOS

(Joo et al., 2007; Innes et al., 2015; Chen et al., 2017a; Kim et al., 2017; Nie et al., 2017). Comme mentionné dans l'article, puisque les hypoxies intermittentes sont inhérentes à l'AOS et qu'elles provoquent un stress oxydatif et de l'inflammation aux cellules, ces mêmes mécanismes pourraient causer ces changements de FSC par mort neuronale et/ou dysfonction endothéliale.

Ces perturbations de FSC régional peuvent être mises en relation avec les désordres cognitifs observés dans l'AOS. En effet, l'hippocampe et les régions parahippocampiques sont des structures importantes, notamment pour la mémoire épisodique ainsi que pour le traitement visuospatial (Aminoff et al., 2013). Ces deux fonctions cognitives ont été rapportées comme déficientes chez les personnes avec l'AOS (Gagnon et al., 2014; Olaithe et al., 2018). Ces structures ont aussi été observées comme atteintes dans le trouble cognitif léger (Bharath et al., 2017; Long et al., 2018). De plus, le volume et l'épaisseur corticale de l'hippocampe et des gyri parahippocampiques ont récemment été identifiés comme deux des cinq structures critiques permettant le mieux de prédire l'évolution du trouble cognitif léger vers la maladie d'Alzheimer (Eskildsen et al., 2015). La mémoire épisodique est atteinte dans l'AOS, mais est aussi l'une des premières fonctions cognitives atteintes dans la maladie d'Alzheimer (Tromp et al., 2015). Voir ces régions progressivement s'hypoperfuser dans le temps chez les patients d'âge moyen à âgées avec l'AOS est donc inquiétant et illustre bien le risque que pose l'AOS dans le développement d'une démence. Dans notre étude, aucun changement cognitif n'était toutefois observé lorsqu'un test de dépistage était utilisé, soit le Montreal Cognitive Assessment. Il serait intéressant de vérifier si des changements cognitifs sont observés lorsqu'une batterie complète de tests neuropsychologiques est utilisée.

## **4.2. Augmentation de perfusion dans l'AOS traitée**

Dans le groupe de patients ayant suivi le traitement par PPC, nous avons observé une augmentation du FSC au niveau du gyrus temporal inférieur gauche et une tendance à l'augmentation du FSC au niveau de l'hippocampe gauche et du gyrus parahippocampique droit. D'autres études ont aussi observé des augmentations de FSC suivant un traitement par PPC (Ficker et al., 1997; Shiota et al., 2014; Kim et al., 2017). Cette augmentation de perfusion pourrait s'expliquer par le retrait des différents stressseurs de l'AOS, notamment le stress oxydatif. Puisque ces régions sont associées à des fonctions cognitives clés dans le développement de la démence, comme la mémoire épisodique, voir si cette augmentation de perfusion est associée à une amélioration des performances cognitives chez nos participants traités serait intéressant à tester dans un prochain volet de l'étude.

## **4.3. Modèle intégratif des changements cérébraux dans l'AOS**

Des auteurs ont récemment proposé un modèle intégratif des changements cérébraux dans l'AOS (Rosenzweig et al., 2015; Baril, 2018). En effet, il s'agirait d'un modèle biphasique. D'un côté, lorsque la personne a de l'AOS depuis peu de temps ou que la sévérité de l'AOS est basse, le cerveau s'ajusterait par différents mécanismes adaptatifs. À l'autre extrémité du spectre, où la personne a de l'AOS depuis plusieurs mois/années ou que la sévérité est importante, le cerveau serait incapable de s'adapter à l'AOS et il y aurait développement d'une réponse pathologique menant à une perte cellulaire.

Au départ, soit parce que l'AOS n'a débuté que depuis peu de temps ou parce que la sévérité de l'AOS est faible, le cerveau réagirait à ce stress par des mécanismes adaptatifs et

aigus. Cette réponse du cerveau se caractériserait par une augmentation de la taille des cellules, due à de l'œdème intracellulaire, de la gliose réactive ou de l'embranchement neuronal, et par une augmentation du nombre de cellules cérébrales due à une gliose réactive et/ou un recrutement de cellules inflammatoires (Baril, 2018). Ces processus ont déjà été rapportés chez des modèles animaux de l'AOS (Aviles-Reyes et al., 2010; Baronio et al., 2013; Angelo et al., 2014). Cette augmentation de taille et de nombre de cellules expliquerait l'augmentation de volume et d'épaisseur corticale observés dans certaines études en neuroimagerie (Rosenzweig et al., 2013; Kumar et al., 2014; Lundblad et al., 2014; Baril et al., 2017; Taylor et al., 2017). L'inflammation et l'augmentation de la taille et du nombre de cellules dans une région cérébrale pourraient aussi mener à une augmentation du FSC. En effet, certaines études ont observé des augmentations de perfusion cérébrale dans l'AOS (Baril et al., 2015; Nie et al., 2017).

De l'autre côté de cette courbe biphasique, le cerveau ne serait plus en mesure de compenser le stress de l'AOS et il y aurait évolution vers les processus chroniques et pathologiques. Ceux-ci se caractérisent par une réduction de la taille des cellules ainsi que par de la mort neuronale et gliale (Baril, 2018). Cette évolution pourrait être due à la chronicité de l'AOS, à une sévérité importante et à des facteurs idiosyncrasiques. Cette mort cellulaire expliquerait les diminutions de volume de matière grise et d'épaisseur corticale ainsi que les atteintes de la matière blanche dans l'AOS (Kim et al., 2013; Del Brutto et al., 2017; Shi et al., 2017). De plus, c'est à cette extrémité de la courbe qu'on observerait les diminutions de FSC, soit par la diminution de l'activité neuronale ou soit par l'effet direct de l'AOS sur le calibre vasculaire. En effet, des études évaluant le FSC chez des personnes avec de l'AOS très sévère (IAH >60) ont observé des diminutions de FSC (Joo et al., 2007; Shiota et al., 2014; Kim et al., 2017). Dans notre projet, nous avons observé des diminutions de FSC avec le temps chez les

sujets non-traités dans des régions qui ont précédemment été retrouvées comme sensibles dans l'AOS. Nos résultats viennent donc supporter le modèle biphasique des changements cérébraux dans l'AOS en supportant l'hypothèse selon laquelle la chronicité de l'AOS non traitée mène à une diminution de FSC.

Nous avons précédemment émis l'hypothèse que les patients asymptomatiques seraient plutôt en phase adaptative du modèle (Baril et al., 2017). En effet, nous avons observé des augmentations de volume de matière grise et d'épaisseur corticale dans une population de personnes avec l'AOS qui n'avaient pas de somnolence diurne excessive, ni même d'atteintes cognitives ou de symptômes d'anxiété et de dépression. Dans ce projet, malgré que nous ayons observé des diminutions de FSC dans le temps chez les non traités, ceux-ci n'ont pas montré de changements dans les symptômes rapportés. Ceci nous laisse croire que ces patients sont au début de la phase pathologique. Il serait donc nécessaire de suivre ce groupe pour voir s'ils développeront des symptômes de l'AOS.

#### **4.4. Latéralisation des régions atteintes dans l'AOS**

Dans notre étude, nous avons observé une sensibilité de certaines régions à l'AOS et à son traitement. Ces régions étaient atteintes de façon unilatérale, soulevant la question à savoir si l'AOS touche certaines régions dans un hémisphère préférentiellement. Deux possibilités pourraient expliquer les atteintes unilatérales observées dans notre étude; 1) il y a vraiment une latéralisation des régions atteintes dans l'AOS ou 2) l'AOS atteint des régions de façon bilatérale, mais nos méthodes de neuroimagerie et d'analyse ne sont pas assez puissantes pour les détecter.

De façon générale dans la littérature, que ce soit au niveau de la matière grise, de la matière blanche ou du flot sanguin cérébral, les études individuelles observent une latéralisation dans les régions atteintes. Par contre, lorsqu'on compare les études entre elles, on remarque que certaines régions ne sont pas observées comme atteintes dans le même hémisphère cérébral. Par exemple, l'hippocampe peut être atteint à gauche dans une étude (Kim et al., 2016), alors qu'une autre étude observe une atteinte à droite (Torelli et al., 2011). Dans *Baril et al*, nous avons observé pour certaines régions des résultats significatifs d'un côté, alors que cette même région montrait une tendance du côté controlatérale (Baril et al., 2017). Pour ces raisons, nous croyons que la latéralisation des régions observées dans notre étude résulte d'un manque de puissance statistique plutôt que d'une latéralisation franche des atteintes dans l'AOS.

#### **4.5. Impacts cliniques du projet**

Le principal impact clinique de ce projet de recherche est qu'il permet d'amorcer la formulation de réponse à deux questions importantes concernant l'AOS. En effet, l'adhérence au traitement par PPC chez les personnes âgées est influencée par la connaissance des bénéfices potentiels du traitement par PPC ainsi que par la connaissance des effets délétères potentiels de l'AOS non traitée (Weaver and Chasens, 2007). En observant des diminutions de FSC chez les participants non traités et des augmentations de FSC chez les traités, nos résultats, s'ils sont confirmés par d'autres études, pourront servir de bases aux cliniciens pour aider les patients à prendre une décision concernant leur traitement.

L'autre potentiel impact concerne le dilemme clinique à savoir si un patient doit être traité ou non lorsqu'il n'est pas symptomatique, c'est-à-dire sans somnolence diurne, sans symptômes anxieux ou dépressifs et sans atteinte du fonctionnement cognitif général. Cette

question est particulièrement importante dans la population âgée, puisque la somnolence diurne due à l'AOS, tant subjective qu'objective, semble diminuer avec l'âge (Morrell et al., 2012). Nos résultats pourraient suggérer que même lorsqu'une personne n'est pas symptomatique, choisir de traiter l'AOS permettrait d'augmenter le FSC et d'éviter une diminution de FSC avec le temps. Évidemment, d'autres études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse et pour vérifier le rapport coût/bénéfice du traitement de l'AOS dans la population âgée asymptomatique. En plus de se poser la question sur la pertinence de débiter un traitement par PPC, le clinicien devra garder une vue d'ensemble du problème et d'assurer la prise en charge des facteurs de risques réversibles de l'AOS comme le poids corporel, l'activité physique, le tabagisme et la consommation d'alcool.

## **4.6. Forces et limites du projet**

### **4.6.1. Forces**

Une des forces de ce projet de maîtrise concerne la population à l'étude. En effet, la population âgée étant majoritairement sous-représentée dans les études de neuroimagerie dans l'AOS, ce projet apporte de nouvelles données concernant les changements cérébraux chez ce groupe d'âge. Étant donné que la prévalence de l'AOS est plus grande et que les dommages sont potentiellement différents de ceux observés chez des patients plus jeunes, il était important d'explorer les conséquences de l'AOS dans ce groupe d'âge. De plus, ce projet est novateur dans son étude de l'effet du traitement par PPC chez les personnes âgées de plus de 55 ans.

Une autre force de ce projet consiste en son devis longitudinal de 18 mois. Effectivement, les études observant les effets du traitement par PPC sur le FSC ont utilisé des durées de traitement de trois et huit mois. Ce projet a permis de rechercher des changements de FSC sur

une plus longue période de temps. Par son devis longitudinal chez les personnes n'utilisant pas le traitement par PPC, ce projet a aussi permis de montrer l'effet continu que l'AOS a sur le FSC. Cette information est encore plus pertinente dans l'optique où l'AOS est un facteur de risque pour la neurodégénérescence et que nous cherchons à comprendre si les changements cérébraux progressent dans le temps.

#### **4.6.2 Limites**

Plusieurs limites de ce projet doivent toutefois être mentionnées. D'abord, puisqu'il ne s'agit pas d'un essai randomisé contrôlé, les résultats obtenus doivent être interprétés avec prudence. Malgré que les groupes étaient semblables pour les caractéristiques démographiques et cliniques présentées au Tableau I (sauf pour l'indice de masse corporelle), on ne peut exclure un biais de sélection ayant influencé les résultats. Ce projet peut par contre servir d'étude préliminaire à l'élaboration d'un essai randomisé contrôlé pour vérifier l'efficacité du traitement par PPC chez les personnes âgées. Une autre limite de cette étude préliminaire consiste en son faible nombre de participants. En effet, un faible nombre de participants réduit la puissance de l'étude permettant plus difficilement d'établir la signifiante statistique des résultats. Aussi, le grand nombre d'analyses statistiques augmente notre risque de commettre une erreur de type alpha. Nous avons tenté de diminuer ce risque en ajustant nos seuils alpha en conséquence à 0,01 pour les ANOVA à mesures répétées et test-t pairés et à 0,05 pour le post-hoc de ANOVA à mesure répétées.

Une limite importante est le faible nombre de femmes incluses dans ce projet de recherche. En effet, puisque moins de femmes souffrent d'AOS, cela se reflète dans la littérature, où les études ne comprennent que peu ou pas de femmes. Cela provoque un manque de données

concernant l'effet de l'AOS sur le cerveau des femmes. De récents articles montrent que l'AOS aurait un effet différent et potentiellement plus important chez les femmes. En effet, une atteinte de la matière grise spécifique aux femmes avec l'AOS a été observée au niveau du lobe frontal supérieur (Macey et al., 2018a) et au niveau de l'hippocampe (Macey et al., 2018b). De plus, les femmes avec l'AOS avaient une atteinte plus importante de la matière blanche que les hommes (Macey et al., 2012). Puisque nos trois groupes n'étaient pas significativement différents pour le sexe et que nous avons un faible nombre de femmes dans notre étude, nous n'avons pas contrôlé pour cette variable dans nos analyses.

Finalement, il est important de noter que malgré que les participants inclus dans notre étude étaient nouvellement diagnostiqués avec l'AOS, il nous était impossible de savoir depuis combien de temps ceux-ci en souffraient. D'avoir des participants avec de l'AOS de longues dates avec d'autres plus récent a pu masquer certains effets que l'on aurait autrement observés.

## **4.7. Perspectives futures**

Les résultats obtenus dans ce projet de recherche soulèvent des questions importantes pour de futures recherches. D'abord, puisque nous avons observé des changements de FSC dans des régions cérébrales essentielles à des fonctions cognitives, il serait intéressant de voir si ces changements sont associés à des conséquences fonctionnelles sur les patients avec des tests neuropsychologiques. Une autre interrogation majeure soulevée par ce projet est de savoir si les changements cérébraux observés seront prédictifs d'un déclin cognitif chez les personnes plus âgées. En continuant de suivre cette cohorte, nous pourrions mesurer l'incidence du trouble cognitif léger et de la démence. Nous pourrions alors lier les changements de FSC cérébraux de l'AOS avec le déclin cognitif. De plus, puisque nos résultats dans le groupe de participants

traités par PPC suggèrent un renversement des atteintes de l'AOS, l'évaluation de l'efficacité du traitement par PPC à prévenir ou ralentir ce déclin cognitif doit aussi être évaluée. Pour répondre à cette question, une étude randomisée contrôlée mesurant l'incidence de trouble cognitif léger et de démence dans des groupes de patients avec l'AOS non traitée et traitée par PPC est requise, mais il faut mentionner que ce type d'études peut difficilement être réalisée sur une longue période de temps due à l'aspect non-éthique de ne pas traiter un patient avec AOS et déclin cognitif pendant plusieurs mois ou années.

Ce projet n'a pas évalué les changements de FSC chez les personnes avec l'AOS de sévérité légère à modérée n'utilisant pas de traitement. Étant donné le manque de données probantes concernant ce groupe de patients, un dilemme clinique persiste à savoir si les médecins et pneumologues devraient suggérer le traitement dans ces cas. Il faudrait inclure les personnes avec de l'AOS légère et modérée dans les études pour conclure à l'efficacité et à la pertinence du traitement par PPC dans ces cas.

Dans ce projet, nous avons utilisé comme modalité de neuroimagerie la TEMP avec le radioligand  $^{99}\text{Tc}$ -HMPAO, qui nous permet d'observer la perfusion cérébrale régionale. Cependant, il serait nécessaire de compléter les résultats obtenus dans ce projet avec d'autres modalités. Il y aurait notamment la possibilité d'utiliser l'imagerie par résonance magnétique pour mieux caractériser les changements au niveau de la matière grise (volume et épaisseur corticale) et de la matière blanche (imagerie de diffusion et FLAIR). En effet, dans la recherche entourant la maladie d'Alzheimer, la combinaison de multiples modalités de neuroimagerie et de biomarqueurs a permis de préciser l'évolution de la neurodégénérescence (Jack et al., 2013; Iturria-Medina et al., 2016; Jack et al., 2019).

Enfin, il serait intéressant pour le futur de développer un outil d'aide à la prise en charge de l'AOS pour les cliniciens (Baril, 2018; Gosselin et al., 2019). Comme pour le *Framingham Risk Score* qui permet de prédire le risque de maladies cardiovasculaires sur dix ans à partir de ses facteurs de risques (D'Agostino et al., 2008), il serait pertinent de pouvoir prédire de la même manière la neurodégénérescence chez les personnes avec l'AOS afin de prendre une décision éclairée pour le traitement. Les possibles facteurs de risque de neurodégénérescence pourraient être notamment l'âge, le sexe (Mielke, 2018), des facteurs génétiques (ex : *APOE4*) (Theendakara et al., 2018), des comorbidités cardiovasculaires (Justin et al., 2013) et métaboliques (Ng et al., 2016) ainsi que l'AOS. La sévérité de l'AOS pourrait être représentée de différentes manières. Pour l'instant, malgré que l'IAH puisse avoir des problèmes de reproductibilité entre les études et qu'il ne rende pas compte du niveau d'hypoxémie et de fragmentation du sommeil, celui-ci semble être le meilleur représentant de la sévérité de l'AOS (Farre et al., 2015; Ho et al., 2015; Punjabi, 2016; Rapoport, 2016). Chez les personnes âgées, l'hypoxémie a été associée à des changements de FSC (Baril et al., 2015). De plus, bien que les participants apnéiques dans notre projet de recherche n'étaient pas particulièrement hypoxémiques, nous avons observé des changements de FSC. D'autres études seraient nécessaires afin de clarifier l'importance de l'hypoxémie dans l'effet de l'AOS sur le cerveau et d'ainsi pouvoir mieux prédire le risque de neurodégénérescence.

## **5. Conclusion**

En conclusion, nos résultats montrent qu'il y a des diminutions de FSC chez les personnes d'âge moyenne à âgées avec de l'AOS qui n'utilisent pas de traitement et des augmentations de FSC chez les personnes avec l'AOS qui utilisent le traitement par PPC. Nos

résultats suggèrent que l'AOS non traitée continue d'infliger, par différents mécanismes, des dommages cellulaires menant à une diminution de perfusion. De plus, nos résultats suggèrent que le traitement par PPC serait capable, au moins partiellement, de renverser les atteintes et d'augmenter la perfusion. Ces modifications de FSC n'ont toutefois pas été associées à des changements de symptomatologie ou de fonctionnement cognitif global.

Puisque l'AOS est largement sous-diagnostiquée et sous-traitée et qu'elle a récemment été liée au développement du trouble cognitif léger et de la démence de type Alzheimer, il est devenu important d'éclaircir les liens pathophysiologiques entre ces maladies. Compte tenu que les altérations de FSC observées dans notre projet l'ont été dans des régions reconnues comme critiques dans le développement du trouble cognitif léger et de la démence de type Alzheimer, il devient essentiel de suivre cette cohorte pour mesurer le développement de ces maladies. Il sera alors possible de déterminer si ces diminutions de FSC étaient prédictives du déclin cognitif. Ce projet pourrait aussi servir de base pour la conception d'études évaluant l'efficacité du traitement par PPC à prévenir la neurodégénérescence.

## Bibliographie

- Abuzaid AS, Al Ashry HS, Elbadawi A, Ld H, Saad M, Elgendy IY, Elgendy A, Mahmoud AN, Mentias A, Barakat A, Lal C (2017) Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes With Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol* 120:693-699.
- Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D (2004) Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc* 10:772-785.
- Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Arias MA, Hernanz A, de la Pena M, Pierola J, Barcelo A, Lopez-Collazo E, Agusti A (2009) Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax* 64:581-586.
- American Academy of Sleep Medicine Task Force (1999) Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 22 (5):667-689.
- Aminoff EM, Kveraga K, Bar M (2013) The role of the parahippocampal cortex in cognition. *Trends Cogn Sci* 17:379-390.
- Andrade AG, Bubu OM, Varga AW, Osorio RS (2018) The Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 64:S255-S270.
- Angelo MF, Aguirre A, Aviles Reyes RX, Villarreal A, Lukin J, Melendez M, Vanasco V, Barker P, Alvarez S, Epstein A, Jerusalinsky D, Ramos AJ (2014) The proinflammatory RAGE/NF-kappaB pathway is involved in neuronal damage and reactive gliosis in a model of sleep apnea by intermittent hypoxia. *PLoS One* 9:e107901.
- Asenbaum S, Brucke T, Pirker W, Pietrzyk U, Podreka I (1998) Imaging of cerebral blood flow with technetium-99m-HMPAO and technetium-99m-ECD: a comparison. *J Nucl Med* 39:613-618.
- Aviles-Reyes RX, Angelo MF, Villarreal A, Rios H, Lazarowski A, Ramos AJ (2010) Intermittent hypoxia during sleep induces reactive gliosis and limited neuronal death in rats: implications for sleep apnea. *J Neurochem* 112:854-869.
- Baik I, Seo HS, Yoon D, Kim SH, Shin C (2015) Associations of Sleep Apnea, NRG1 Polymorphisms, Alcohol Consumption, and Cerebral White Matter Hyperintensities: Analysis with Genome-Wide Association Data. *Sleep* 38:1137-1143.
- Baldwin CM, Kapur VK, Holberg CJ, Rosen C, Nieto FJ, Sleep Heart Health Study G (2004) Associations between gender and measures of daytime somnolence in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 27:305-311.
- Baril A-A (2018) Dysfonctions cérébrales et changements neuroanatomiques dans l'apnée obstructive du sommeil chez les personnes âgées. In: Département de psychiatrie, p 247. Montréal, Québec, Canada: Université de Montréal.
- Baril AA, Gagnon K, Arbour C, Soucy JP, Montplaisir J, Gagnon JF, Gosselin N (2015) Regional Cerebral Blood Flow during Wakeful Rest in Older Subjects with Mild to Severe Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 38:1439-1449.

- Baril AA, Gagnon K, Brayet P, Montplaisir J, De Beaumont L, Carrier J, Lafond C, L'Heureux F, Gagnon JF, Gosselin N (2017) Gray Matter Hypertrophy and Thickening with Obstructive Sleep Apnea in Middle-aged and Older Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 195:1509-1518.
- Baril AA, Gagnon K, Brayet P, Montplaisir J, Carrier J, Soucy JP, Lafond C, Blais H, d'Aragon C, Gagnon JF, Gosselin N (2018a) Obstructive sleep apnea during REM sleep and daytime cerebral functioning: A regional cerebral blood flow study using high-resolution SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab*:271678X18814106.
- Baril AA, Carrier J, Lafreniere A, Warby S, Poirier J, Osorio RS, Ayas N, Dube MP, Petit D, Gosselin N, Canadian S, Circadian N (2018b) Biomarkers of dementia in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 42:139-148.
- Baronio D, Martinez D, Fiori CZ, Bambini-Junior V, Forgiarini LF, Pase da Rosa D, Kim LJ, Cerski MR (2013) Altered aquaporins in the brains of mice submitted to intermittent hypoxia model of sleep apnea. *Respiratory physiology & neurobiology* 185:217-221.
- Beason-Held LL, Goh JO, An Y, Kraut MA, O'Brien RJ, Ferrucci L, Resnick SM (2013) Changes in brain function occur years before the onset of cognitive impairment. *J Neurosci* 33:18008-18014.
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA (1988) An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 56:893-897.
- Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W (1996) Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 67:588-597.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM, American Academy of Sleep M (2012) Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 8:597-619.
- Bharath S, Joshi H, John JP, Balachandar R, Sadanand S, Saini J, Kumar KJ, Varghese M (2017) A Multimodal Structural and Functional Neuroimaging Study of Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 25:158-169.
- Bianchi MT, Cash SS, Mietus J, Peng CK, Thomas R (2010) Obstructive sleep apnea alters sleep stage transition dynamics. *PLoS One* 5:e11356.
- Braley TJ, Dunietz GL, Chervin RD, Lisabeth LD, Skolarus LE, Burke JF (2018) Recognition and Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Older Americans. *J Am Geriatr Soc*.
- Brett M, Anton J-L, Valabregue R, Poline J-B (Vol.16, No 2 ) Region of interest analysis using an SPM toolbox [abstract] In: Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai, Japan. Available on CD-ROM in NeuroImage, .
- Brickman AM, Muraskin J, Zimmerman ME (2009) Structural neuroimaging in Alzheimer's disease: do white matter hyperintensities matter? *Dialogues Clin Neurosci* 11:181-190.
- Buchner NJ, Quack I, Woznowski M, Stahle C, Wenzel U, Rump LC (2011) Microvascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea is caused by oxidative stress and improved by continuous positive airway pressure therapy. *Respiration* 82:409-417.
- Campos-Rodriguez F, Martinez-Alonso M, Sanchez-de-la-Torre M, Barbe F, Spanish Sleep N (2016a) Long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in non-sleepy sleep apnea patients. *Sleep medicine* 17:1-6.

- Campos-Rodriguez F et al. (2016b) Continuous Positive Airway Pressure Improves Quality of Life in Women with Obstructive Sleep Apnea. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 194:1286-1294.
- Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, Aloia MS, Marelli S, Falini A, Alemanno F, Ferini-Strambi L (2011) Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 183:1419-1426.
- Caroli A, Testa C, Geroldi C, Nobili F, Barnden LR, Guerra UP, Bonetti M, Frisoni GB (2007) Cerebral perfusion correlates of conversion to Alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment. *J Neurol* 254:1698-1707.
- Castillo PR, Del Brutto OH, Andrade Mde L, Zambrano M, Nader JA (2015) The association of sleep-disordered breathing with high cerebral pulsatility might not be related to diffuse small vessel disease. A pilot study. *BMC Res Notes* 8:500.
- Castronovo V, Scifo P, Castellano A, Aloia MS, Iadanza A, Marelli S, Cappa SF, Strambi LF, Falini A (2014) White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment. *Sleep* 37:1465-1475.
- Chen HL, Lin HC, Lu CH, Chen PC, Huang CC, Chou KH, Su MC, Friedman M, Chen YW, Lin WC (2017a) Systemic inflammation and alterations to cerebral blood flow in obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 26:789-798.
- Chen HL, Lu CH, Lin HC, Chen PC, Chou KH, Lin WM, Tsai NW, Su YJ, Friedman M, Lin CP, Lin WC (2015) White matter damage and systemic inflammation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 38:361-370.
- Chen L, Kuang J, Pei JH, Chen HM, Chen Z, Li ZW, Yang HZ, Fu XY, Wang L, Chen ZJ, Lai SQ, Zhang ST (2017b) Continuous positive airway pressure and diabetes risk in sleep apnea patients: A systemic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 39:39-50.
- Chen LD, Lin L, Lin XJ, Ou YW, Wu Z, Ye YM, Xu QZ, Huang YP, Cai ZM (2017c) Effect of continuous positive airway pressure on carotid intima-media thickness in patients with obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *PLoS One* 12:e0184293.
- Christou K, Kostikas K, Pastaka C, Tanou K, Antoniadou I, Gourgoulisian KI (2009) Nasal continuous positive airway pressure treatment reduces systemic oxidative stress in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep medicine* 10:87-94.
- Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A, Shapiro CM (2008) STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 108:812-821.
- Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R, Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep M (2007) Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 3:737-747.
- Coloma Navarro R, Jimenez Caballero PE, Vega G, Ayo-Martin O, Segura Martin T (2016) Cerebral hemodynamics is altered in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Springerplus* 5:51.
- Cori JM, O'Donoghue FJ, Jordan AS (2018) Sleeping tongue: current perspectives of genioglossus control in healthy individuals and patients with obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep* 10:169-179.

- D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB (2008) General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 117:743-753.
- D'Rozario AL, Cross NE, Vakulin A, Bartlett DJ, Wong KKH, Wang D, Grunstein RR (2017) Quantitative electroencephalogram measures in adult obstructive sleep apnea - Potential biomarkers of neurobehavioural functioning. *Sleep Med Rev* 36:29-42.
- Dalmases M, Sole-Padullés C, Torres M, Embid C, Nunez MD, Martínez-García MA, Farre R, Bargallo N, Bartres-Faz D, Montserrat JM (2015) Effect of CPAP on Cognition, Brain Function, and Structure Among Elderly Patients With OSA: A Randomized Pilot Study. *Chest* 148:1214-1223.
- Daulatzai MA (2013) Death by a thousand cuts in Alzheimer's disease: hypoxia--the prodrome. *Neurotox Res* 24:216-243.
- Daurat A, Sarhane M, Tiberge M (2016) [Obstructive sleep apnea syndrome and cognition: A review]. *Neurophysiol Clin* 46:201-215.
- Davignon J, Ganz P (2004) Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 109:III27-32.
- de Lima AM, Franco CM, de Castro CM, Bezerra Ade A, Ataíde L, Jr., Halpern A (2010) Effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on oxidative stress and adiponectin levels in obese patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 79:370-376.
- Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Castillo PR (2017) Relationship between obstructive sleep apnea and neuroimaging signatures of cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults. The Atahualpa Project. *Sleep medicine* 37:10-12.
- Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP (2010) Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 90:47-112.
- Dobrosielski DA, Papandreou C, Patil SP, Salas-Salvado J (2017) Diet and exercise in the management of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease risk. *Eur Respir Rev* 26.
- Douglas RM, Ryu J, Kanaan A, Del Carmen Rivero M, Dugan LL, Haddad GG, Ali SS (2010) Neuronal death during combined intermittent hypoxia/hypercapnia is due to mitochondrial dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol* 298:C1594-1602.
- Dusak A, Ursavas A, Hakyemez B, Gokalp G, Taskapilioglu O, Parlak M (2013) Correlation between hippocampal volume and excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17:1198-1204.
- Eckert DJ, Malhotra A (2008) Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 5:144-153.
- Eric R. Kandel JHS, Thomas M. Jessell, Steven A. Siegelbaum, A.J. Hudspeth (2013) Principles of neural science, 5th Edition. United States: McGraw Hill.
- Eskildsen SF, Coupe P, Fonov VS, Pruessner JC, Collins DL, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2015) Structural imaging biomarkers of Alzheimer's disease: predicting disease progression. *Neurobiol Aging* 36 Suppl 1:S23-31.
- Farre R, Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Montserrat JM (2015) A Step Forward for Better Interpreting the Apnea-Hypopnea Index. *Sleep* 38:1839-1840.
- Fatouleh RH, Hammam E, Lundblad LC, Macey PM, McKenzie DK, Henderson LA, Macefield VG (2014) Functional and structural changes in the brain associated with the increase in

- muscle sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Neuroimage Clin* 6:275-283.
- Feng J, Zhang D, Chen B (2012) Endothelial mechanisms of endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 16:283-294.
- Ferini-Strambi L, Marelli S, Galbiati A, Castronovo C (2013) Effects of continuous positive airway pressure on cognition and neuroimaging data in sleep apnea. *Int J Psychophysiol* 89:203-212.
- Ficker JH, Feistel H, Moller C, Merkl M, Dertinger S, Siegfried W, Hahn EG (1997) Changes in regional CNS perfusion in obstructive sleep apnea syndrome: initial SPECT studies with injected nocturnal 99mTc-HMPAO. *Pneumologie* 51:926-930.
- Franklin KA (2002) Cerebral haemodynamics in obstructive sleep apnoea and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Med Rev* 6:429-441.
- Franklin KA, Lindberg E (2015) Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis* 7:1311-1322.
- Franklin KA, Sahlin C, Stenlund H, Lindberg E (2013) Sleep apnoea is a common occurrence in females. *Eur Respir J* 41:610-615.
- Fu Y, Xia Y, Yi H, Xu H, Guan J, Yin S (2017) Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath* 21:181-189.
- Gagnon K, Baril AA, Gagnon JF, Fortin M, Decary A, Lafond C, Desautels A, Montplaisir J, Gosselin N (2014) Cognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Pathol Biol (Paris)* 62:233-240.
- Garbarino S, Bardwell WA, Guglielmi O, Chiorri C, Bonanni E, Magnavita N (2018) Association of Anxiety and Depression in Obstructive Sleep Apnea Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Behav Sleep Med*:1-23.
- Gaspar LS, Alvaro AR, Moita J, Cavadas C (2017) Obstructive Sleep Apnea and Hallmarks of Aging. *Trends Mol Med* 23:675-692.
- Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ (2006) Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001106.
- Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D (2015) Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens* 29:705-712.
- Gosselin N, Baril AA, Osorio RS, Kaminska M, Carrier J (2019) Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Cognitive Decline in Older Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 199:142-148.
- Gozal D, Farre R, Nieto FJ (2016) Obstructive sleep apnea and cancer: Epidemiologic links and theoretical biological constructs. *Sleep Med Rev* 27:43-55.
- Gregori-Pla C, Cotta G, Blanco I, Zirak P, Giovannella M, Mola A, Fortuna A, Durduran T, Mayos M (2018) Cerebral vasoreactivity in response to a head-of-bed position change is altered in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea. *PLoS One* 13:e0194204.
- Gulati A, Ali M, Davies M, Quinnell T, Smith I (2017) A prospective observational study to evaluate the effect of social and personality factors on continuous positive airway pressure (CPAP) compliance in obstructive sleep apnoea syndrome. *BMC Pulm Med* 17:56.

- Hnin K, Mukherjee S, Antic NA, Catcheside P, Chai-Coetzer CL, McEvoy D, Vakulin A (2018) The impact of ethnicity on the prevalence and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 41:78-86.
- Ho V, Crainiceanu CM, Punjabi NM, Redline S, Gottlieb DJ (2015) Calibration Model for Apnea-Hypopnea Indices: Impact of Alternative Criteria for Hypopneas. *Sleep* 38:1887-1892.
- Hsu HC, Chen NH, Ho WJ, Lin MH (2018) Factors associated with undiagnosed obstructive sleep apnoea among hypertensive patients: A multisite cross-sectional survey study in Taiwan. *J Clin Nurs* 27:1901-1912.
- Huynh NT, Prilipko O, Kushida CA, Guilleminault C (2014) Volumetric Brain Morphometry Changes in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Effects of CPAP Treatment and Literature Review. *Frontiers in neurology* 5:58.
- Iber C, American Academy of Sleep Medicine. (2007) The AASM manual for the scoring of sleep and associated events : rules, terminology, and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Innes CR, Kelly PT, Hlavac M, Melzer TR, Jones RD (2015) Decreased Regional Cerebral Perfusion in Moderate-Severe Obstructive Sleep Apnoea during Wakefulness. *Sleep* 38:699-706.
- Iqbal N, Kinoshita LM, Noda A, Friedman L, Yesavage JA, Zeitzer JM (2016) Ubiquity of Undiagnosed Sleep Disordered Breathing in Community-Dwelling Older Male Veterans. *Am J Geriatr Psychiatry* 24:170-173.
- Iturria-Medina Y, Sotero RC, Toussaint PJ, Mateos-Perez JM, Evans AC, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2016) Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nat Commun* 7:11934.
- Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ (2013) Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 12:207-216.
- Jack CR, Jr., Wiste HJ, Therneau TM, Weigand SD, Knopman DS, Mielke MM, Lowe VJ, Vemuri P, Machulda MM, Schwarz CG, Gunter JL, Senjem ML, Graff-Radford J, Jones DT, Roberts RO, Rocca WA, Petersen RC (2019) Associations of Amyloid, Tau, and Neurodegeneration Biomarker Profiles With Rates of Memory Decline Among Individuals Without Dementia. *JAMA* 321:2316-2325.
- Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14:540-545.
- Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Weber RP, Arvanitis M, Stine A, Lux L, Harris RP (2017) Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 317:415-433.
- Joo EY, Tae WS, Han SJ, Cho JW, Hong SB (2007) Reduced cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep* 30:1515-1520.
- Joo EY, Jeon S, Kim ST, Lee JM, Hong SB (2013) Localized cortical thinning in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 36:1153-1162.
- Ju G, Yoon IY, Lee SD, Kim YK, Yoon E, Kim JW (2012) Modest changes in cerebral glucose metabolism in patients with sleep apnea syndrome after continuous positive airway pressure treatment. *Respiration* 84:212-218.

- Justin BN, Turek M, Hakim AM (2013) Heart disease as a risk factor for dementia. *Clin Epidemiol* 5:135-145.
- Killgore WD (2010) Effects of sleep deprivation on cognition. *Prog Brain Res* 185:105-129.
- Kim H, Joo E, Suh S, Kim JH, Kim ST, Hong SB (2016) Effects of long-term treatment on brain volume in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hum Brain Mapp* 37:395-409.
- Kim H, Yun CH, Thomas RJ, Lee SH, Seo HS, Cho ER, Lee SK, Yoon DW, Suh S, Shin C (2013) Obstructive sleep apnea as a risk factor for cerebral white matter change in a middle-aged and older general population. *Sleep* 36:709-715b.
- Kim JS, Seo JH, Kang MR, Seong MJ, Lee WG, Joo EY, Hong SB (2017) Effect of continuous positive airway pressure on regional cerebral blood flow in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep medicine* 32:122-128.
- Kohler M, Smith D, Tippet V, Stradling JR (2010) Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure. *Thorax* 65:829-832.
- Krieger J, Kurtz D, Petiau C, Sforza E, Trautmann D (1996) Long-term compliance with CPAP therapy in obstructive sleep apnea patients and in snorers. *Sleep* 19:S136-143.
- Krueger JM, Frank MG, Wisor JP, Roy S (2016) Sleep function: Toward elucidating an enigma. *Sleep Med Rev* 28:46-54.
- Kumar R, Birrer BV, Macey PM, Woo MA, Gupta RK, Yan-Go FL, Harper RM (2008) Reduced mammillary body volume in patients with obstructive sleep apnea. *Neurosci Lett* 438:330-334.
- Kumar R, Farahvar S, Ogren JA, Macey PM, Thompson PM, Woo MA, Yan-Go FL, Harper RM (2014) Brain putamen volume changes in newly-diagnosed patients with obstructive sleep apnea. *Neuroimage Clin* 4:383-391.
- Labarca G, Cruz R, Jorquera J (2018) Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med* 14:133-139.
- Lafond C (2014) Quand le ronflement fatigue. *Le médecin du Québec* 0914.
- Laratta CR, Ayas NT, Povitz M, Pendharkar SR (2017) Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *CMAJ* 189:E1481-E1488.
- Lavie L (2015) Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev* 20:27-45.
- Lee CHK, Leow LC, Song PR, Li H, Ong TH (2017) Acceptance and Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Therapy in patients with Obstructive Sleep Apnea (OSA) in a Southeast Asian privately funded healthcare system. *Sleep Sci* 10:57-63.
- Leng Y, McEvoy CT, Allen IE, Yaffe K (2017) Association of Sleep-Disordered Breathing With Cognitive Function and Risk of Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 74:1237-1245.
- Lewis KE, Seale L, Bartle IE, Watkins AJ, Ebdon P (2004) Early predictors of CPAP use for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 27:134-138.
- Li M, Li X, Lu Y (2018) Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Metabolic Diseases. *Endocrinology* 159:2670-2675.
- Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S (2008) Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev* 12:481-496.

- Lin WC, Huang CC, Chen HL, Chou KH, Chen PC, Tsai NW, Chen MH, Friedman M, Lin HC, Lu CH (2016) Longitudinal brain structural alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea before and after surgical treatment. *J Transl Med* 14:139.
- Long Z, Huang J, Li B, Li Z, Li Z, Chen H, Jing B (2018) A Comparative Atlas-Based Recognition of Mild Cognitive Impairment With Voxel-Based Morphometry. *Front Neurosci* 12:916.
- Lundblad LC, Fatouleh RH, Hammam E, McKenzie DK, Macefield VG, Henderson LA (2014) Brainstem changes associated with increased muscle sympathetic drive in obstructive sleep apnoea. *Neuroimage* 103:258-266.
- Lutsey PL, Norby FL, Gottesman RF, Mosley T, MacLehose RF, Punjabi NM, Shahar E, Jack CR, Jr., Alonso A (2016) Sleep Apnea, Sleep Duration and Brain MRI Markers of Cerebral Vascular Disease and Alzheimer's Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). *PLoS One* 11:e0158758.
- Macey PM, Kumar R, Yan-Go FL, Woo MA, Harper RM (2012) Sex differences in white matter alterations accompanying obstructive sleep apnea. *Sleep* 35:1603-1613.
- Macey PM, Kumar R, Woo MA, Valladares EM, Yan-Go FL, Harper RM (2008) Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep* 31:967-977.
- Macey PM, Haris N, Kumar R, Thomas MA, Woo MA, Harper RM (2018a) Obstructive sleep apnea and cortical thickness in females and males. *PLoS One* 13:e0193854.
- Macey PM, Prasad JP, Ogren JA, Moiyadi AS, Aysola RS, Kumar R, Yan-Go FL, Woo MA, Albert Thomas M, Harper RM (2018b) Sex-specific hippocampus volume changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage Clin* 20:305-317.
- Mak E, Gabel S, Mirette H, Su L, Williams GB, Waldman A, Wells K, Ritchie K, Ritchie C, O'Brien J (2017) Structural neuroimaging in preclinical dementia: From microstructural deficits and grey matter atrophy to macroscale connectomic changes. *Ageing Res Rev* 35:250-264.
- Malhotra A, White DP (2002) Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 360:237-245.
- Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR (2014) Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort. *J Clin Sleep Med* 10:355-362.
- Martinez-Ceron E, Barquiel B, Bezos AM, Casitas R, Galera R, Garcia-Benito C, Hernanz A, Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F (2016) Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Glycemic Control in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes. A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 194:476-485.
- Martinez-Garcia MA, Valero-Sanchez I, Reyes-Nunez N, Oscullo G, Garcia-Ortega A, Gomez-Olivas JD, Campos-Rodriguez F (2019) Continuous positive airway pressure adherence declines with age in elderly obstructive sleep apnoea patients. *ERJ Open Res* 5.
- Masa JF, Corral-Penafiel J (2014) Should use of 4 hours continuous positive airway pressure per night be considered acceptable compliance? *Eur Respir J* 44:1119-1120.
- May AM, Mehra R (2014) Obstructive sleep apnea: role of intermittent hypoxia and inflammation. *Semin Respir Crit Care Med* 35:531-544.
- McArdle N, Devereux G, Heidarnjad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ (1999) Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1108-1114.
- McMillan A, Bratton DJ, Faria R, Laskawiec-Szkonter M, Griffin S, Davies RJ, Nunn AJ, Stradling JR, Riha RL, Morrell MJ, Investigators P (2014) Continuous positive airway

- pressure in older people with obstructive sleep apnoea syndrome (PREDICT): a 12-month, multicentre, randomised trial. *Lancet Respir Med* 2:804-812.
- Medic G, Wille M, Hemels ME (2017) Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nat Sci Sleep* 9:151-161.
- Mehrtash M, Bakker JP, Ayas N (2019) Predictors of Continuous Positive Airway Pressure Adherence in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Lung* 197:115-121.
- Mielke MM (2018) Sex and Gender Differences in Alzheimer's Disease Dementia. *Psychiatr Times* 35:14-17.
- Morrell MJ, Finn L, McMillan A, Peppard PE (2012) The impact of ageing and sex on the association between sleepiness and sleep disordered breathing. *Eur Respir J* 40:386-393.
- Musso G, Olivetti C, Cassader M, Gambino R (2012) Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: emerging evidence and mechanisms. *Semin Liver Dis* 32:49-64.
- Nagappa M, Liao P, Wong J, Auckley D, Ramachandran SK, Memtsoudis S, Mokhlesi B, Chung F (2015) Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 10:e0143697.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 53:695-699.
- Ng AK, Guan C (2012) Impact of obstructive sleep apnea on sleep-wake stage ratio. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012:4660-4663.
- Ng TP, Feng L, Nyunt MS, Feng L, Gao Q, Lim ML, Collinson SL, Chong MS, Lim WS, Lee TS, Yap P, Yap KB (2016) Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia: Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. *JAMA Neurol* 73:456-463.
- Nguyen CD, Wellman A, Jordan AS, Eckert DJ (2016) Mild Airflow Limitation during N2 Sleep Increases K-complex Frequency and Slows Electroencephalographic Activity. *Sleep* 39:541-550.
- Nie S, Peng DC, Gong HH, Li HJ, Chen LT, Ye CL (2017) Resting cerebral blood flow alteration in severe obstructive sleep apnoea: an arterial spin labelling perfusion fMRI study. *Sleep Breath* 21:487-495.
- Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR (2018) Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: Insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 38:39-49.
- Osorio RS, Gumb T, Pirraglia E, Varga AW, Lu SE, Lim J, Wohlleber ME, Ducca EL, Koushyk V, Glodzik L, Mosconi L, Ayappa I, Rapoport DM, de Leon MJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2015) Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology* 84:1964-1971.
- Pagani M, Salmaso D, Jonsson C, Hatherly R, Jacobsson H, Larsson SA, Wagner A (2002) Regional cerebral blood flow as assessed by principal component analysis and (99m)Tc-HMPAO SPET in healthy subjects at rest: normal distribution and effect of age and gender. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:67-75.
- Parekh A, Mullins AE, Kam K, Varga AW, Rapoport DM, Ayappa I (2019) Slow-wave activity surrounding stage N2 K-complexes and daytime function measured by psychomotor vigilance test in obstructive sleep apnea. *Sleep* 42.

- Park KW, Yoon HJ, Kang DY, Kim BC, Kim S, Kim JW (2012) Regional cerebral blood flow differences in patients with mild cognitive impairment between those who did and did not develop Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* 203:201-206.
- Phillips AA, Chan FH, Zheng MM, Krassioukov AV, Ainslie PN (2016) Neurovascular coupling in humans: Physiology, methodological advances and clinical implications. *J Cereb Blood Flow Metab* 36:647-664.
- Pizza F, Biallas M, Wolf M, Werth E, Bassetti CL (2010) Nocturnal cerebral hemodynamics in snorers and in patients with obstructive sleep apnea: a near-infrared spectroscopy study. *Sleep* 33:205-210.
- Polsek D, Gildeh N, Cash D, Winsky-Sommerer R, Williams SCR, Turkheimer F, Leschziner GD, Morrell MJ, Rosenzweig I (2018) Obstructive sleep apnoea and Alzheimer's disease: In search of shared pathomechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 86:142-149.
- Prilipko O, Huynh N, Thomason ME, Kushida CA, Guilleminault C (2014) An fMRI study of cerebrovascular reactivity and perfusion in obstructive sleep apnea patients before and after CPAP treatment. *Sleep medicine* 15:892-898.
- Punjabi NM (2016) COUNTERPOINT: Is the Apnea-Hypopnea Index the Best Way to Quantify the Severity of Sleep-Disordered Breathing? No. *Chest* 149:16-19.
- Rapoport DM (2016) POINT: Is the Apnea-Hypopnea Index the Best Way to Quantify the Severity of Sleep-Disordered Breathing? Yes. *Chest* 149:14-16.
- Ratnavadivel R, Chau N, Stadler D, Yeo A, McEvoy RD, Catcheside PG (2009) Marked reduction in obstructive sleep apnea severity in slow wave sleep. *J Clin Sleep Med* 5:519-524.
- Rosenzweig I, Glasser M, Polsek D, Leschziner GD, Williams SC, Morrell MJ (2015) Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *Lancet Respir Med* 3:404-414.
- Rosenzweig I, Kempton MJ, Crum WR, Glasser M, Milosevic M, Beniczky S, Corfield DR, Williams SC, Morrell MJ (2013) Hippocampal hypertrophy and sleep apnea: a role for the ischemic preconditioning? *PLoS One* 8:e83173.
- Saunamaki T, Jehkonen M (2007) Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand* 116:277-288.
- Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, Gay PC, Gozal D, Kohler M, Levy P, Malhotra A, Phillips BA, Rosen IM, Strohl KP, Strollo PJ, Weaver EM, Weaver TE, Systems ATSSoCAT (2013) An official American Thoracic Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 188:613-620.
- Schwarz EI, Puhan MA, Schlatzer C, Stradling JR, Kohler M (2015) Effect of CPAP therapy on endothelial function in obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 20:889-895.
- Schwarz EI, Furian M, Schlatzer C, Stradling JR, Kohler M, Bloch KE (2018) Nocturnal cerebral hypoxia in obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 51.
- Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC (2017) Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev* 34:70-81.
- Sforza E, Celle S, Saint-Martin M, Barthelemy JC, Roche F (2016) Hippocampus volume and subjective sleepiness in older people with sleep-disordered breathing: a preliminary report. *J Sleep Res* 25:190-193.

- Shi Y, Chen L, Chen T, Li L, Dai J, Lui S, Huang X, Sweeney JA, Gong Q (2017) A Meta-analysis of Voxel-based Brain Morphometry Studies in Obstructive Sleep Apnea. *Sci Rep* 7:10095.
- Shiota S, Inoue Y, Takekawa H, Kotajima M, Nakajyo M, Usui C, Yoshioka Y, Koga T, Takahashi K (2014) Effect of continuous positive airway pressure on regional cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 18:289-295.
- Simon-Tuval T, Reuveni H, Greenberg-Dotan S, Oksenberg A, Tal A, Tarasiuk A (2009) Low socioeconomic status is a risk factor for CPAP acceptance among adult OSAS patients requiring treatment. *Sleep* 32:545-552.
- Simpson L, Hillman DR, Cooper MN, Ward KL, Hunter M, Cullen S, James A, Palmer LJ, Mukherjee S, Eastwood P (2013) High prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnoea in the general population and methods for screening for representative controls. *Sleep Breath* 17:967-973.
- Sin DD, Mayers I, Man GC, Pawluk L (2002) Long-term compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a population-based study. *Chest* 121:430-435.
- Snyder B, Shell B, Cunningham JT, Cunningham RL (2017) Chronic intermittent hypoxia induces oxidative stress and inflammation in brain regions associated with early-stage neurodegeneration. *Physiol Rep* 5.
- Song TJ, Park JH, Choi KH, Kim JH, Choi Y, Chang Y, Kim HJ, Moon J, Kim YJ, Lee HW (2017) Is obstructive sleep apnea associated with the presence of intracranial cerebral atherosclerosis? *Sleep Breath* 21:639-646.
- Stranks EK, Crowe SF (2016) The Cognitive Effects of Obstructive Sleep Apnea: An Updated Meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 31:186-193.
- Sun L, Zhang X, Huang S, Liang J, Luo Y (2018) K-complex morphological features in male obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome patients. *Respiratory physiology & neurobiology* 248:10-16.
- Sutherland K, Lee RW, Cistulli PA (2012) Obesity and craniofacial structure as risk factors for obstructive sleep apnoea: impact of ethnicity. *Respirology* 17:213-222.
- Tan B, Tan A, Chan YH, Mok Y, Wong HS, Hsu PP (2018) Adherence to Continuous Positive Airway Pressure therapy in Singaporean patients with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Otolaryngol* 39:501-506.
- Taylor KS, Millar PJ, Murai H, Haruki N, Kimmerly DS, Bradley TD, Floras JS (2017) Cortical Autonomic Network Grey Matter and Sympathetic Nerve Activity in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*.
- Theendakara V, Peters-Libeu CA, Bredesen DE, Rao RV (2018) Transcriptional Effects of ApoE4: Relevance to Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol* 55:5243-5254.
- Torelli F, Moscufo N, Garreffa G, Placidi F, Romigi A, Zannino S, Bozzali M, Fasano F, Giulietti G, Djonlagic I, Malhotra A, Marciani MG, Guttman CR (2011) Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage* 54:787-793.
- Tromp D, Dufour A, Lithfous S, Pebayle T, Despres O (2015) Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Res Rev* 24:232-262.

- Troussiere AC, Charley CM, Salleron J, Richard F, Delbeuck X, Derambure P, Pasquier F, Bombois S (2014) Treatment of sleep apnoea syndrome decreases cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85:1405-1408.
- Tuomilehto H, Seppa J, Uusitupa M (2013) Obesity and obstructive sleep apnea--clinical significance of weight loss. *Sleep Med Rev* 17:321-329.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M (2002) Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15:273-289.
- Unnikrishnan D, Jun J, Polotsky V (2015) Inflammation in sleep apnea: an update. *Rev Endocr Metab Disord* 16:25-34.
- Urbano F, Roux F, Schindler J, Mohsenin V (2008) Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985) 105:1852-1857.
- Villeneuve S, Belleville S, Massoud F, Bocti C, Gauthier S (2009) Impact of vascular risk factors and diseases on cognition in persons with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 27:375-381.
- Wang Y, Li Y (2008) [Clinical and polysomnographic characteristics in elderly patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 22:222-225.
- Watson NF (2016) Health Care Savings: The Economic Value of Diagnostic and Therapeutic Care for Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 12:1075-1077.
- Weaver TE, Chasens ER (2007) Continuous positive airway pressure treatment for sleep apnea in older adults. *Sleep Med Rev* 11:99-111.
- Weaver TE, Grunstein RR (2008) Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 5:173-178.
- Weiner OM, Dang-Vu TT (2016) Spindle Oscillations in Sleep Disorders: A Systematic Review. *Neural plasticity* 2016:7328725.
- Weng HH, Tsai YH, Chen CF, Lin YC, Yang CT, Tsai YH, Yang CY (2014) Mapping gray matter reductions in obstructive sleep apnea: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Sleep* 37:167-175.
- Wierenga CE, Hays CC, Zlata ZZ (2014) Cerebral blood flow measured by arterial spin labeling MRI as a preclinical marker of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 42 Suppl 4:S411-419.
- Wimms A, Woehrle H, Ketheeswaran S, Ramanan D, Armitstead J (2016) Obstructive Sleep Apnea in Women: Specific Issues and Interventions. *Biomed Res Int* 2016:1764837.
- Xie C, Zhu R, Tian Y, Wang K (2017) Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open* 7:e013983.
- Xiong Y, Zhou XJ, Nisi RA, Martin KR, Karaman MM, Cai K, Weaver TE (2017) Brain white matter changes in CPAP-treated obstructive sleep apnea patients with residual sleepiness. *J Magn Reson Imaging* 45:1371-1378.
- Xu W, Chi L, Row BW, Xu R, Ke Y, Xu B, Luo C, Kheirandish L, Gozal D, Liu R (2004) Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. *Neuroscience* 126:313-323.

- Yadav SK, Kumar R, Macey PM, Richardson HL, Wang DJ, Woo MA, Harper RM (2013) Regional cerebral blood flow alterations in obstructive sleep apnea. *Neurosci Lett* 555:159-164.
- Yang MC, Lin CY, Lan CC, Huang CY, Huang YC, Lim CS, Liu YC, Wu YK (2013) Factors affecting CPAP acceptance in elderly patients with obstructive sleep apnea in Taiwan. *Respir Care* 58:1504-1513.
- Yaouhi K, Bertran F, Clochon P, Mezenge F, Denise P, Foret J, Eustache F, Desgranges B (2009) A combined neuropsychological and brain imaging study of obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 18:36-48.
- Yilmaz Avci A, Avci S, Lakadamyali H, Can U (2017) Hypoxia and inflammation indicate significant differences in the severity of obstructive sleep apnea within similar apnea-hypopnea index groups. *Sleep Breath* 21:703-711.
- Zhang J, Weaver TE, Zhong Z, Nisi RA, Martin KR, Steffen AD, Karaman MM, Zhou XJ (2019) White matter structural differences in OSA patients experiencing residual daytime sleepiness with high CPAP use: a non-Gaussian diffusion MRI study. *Sleep medicine* 53:51-59.
- Zheng D et al. (2019) Effects of continuous positive airway pressure on depression and anxiety symptoms in patients with obstructive sleep apnoea: results from the sleep apnoea cardiovascular Endpoint randomised trial and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 11:89-96.
- Zhou L, Chen P, Peng Y, Ouyang R (2016) Role of Oxidative Stress in the Neurocognitive Dysfunction of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Oxid Med Cell Longev* 2016:9626831.