

Université de Montréal

Somnolence diurne et analyse quantifiée de l'électroencéphalogramme durant l'éveil et durant le sommeil paradoxal chez les patients atteints du syndrome d'apnée du sommeil avant et après traitement par pression positive d'air.

Par

Florence Morisson

Département de Physiologie
Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en Sciences Neurologiques

Novembre 2000

© Florence Morisson, 2000



W
4
U58
2001
v. 119

0

0

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Analyse quantifiée de l'électroencéphalogramme durant l'éveil et durant le
sommeil paradoxal chez les patients atteints du syndrome d'apnée du sommeil
avant et après traitement par pression positive d'air.

Présentée par :
Florence Morisson

A été évaluée par un jury composée des personnes suivantes :

Thèse acceptée le : _____

SOMMAIRE

Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) se caractérise par un nombre anormalement élevé d'arrêts respiratoires (apnées) survenant spécifiquement au cours du sommeil. Les conséquences majeures des apnées sont une asphyxie progressive du patient et une fragmentation du patron normal de sommeil, durant la nuit, associées, durant le jour, à une hypersomnolence et des troubles cognitifs.

Des études antérieures ont mis en évidence des troubles de mémoire et d'attention chez les patients apnéiques. Ceux-ci sont reliés à l'hypersomnolence et les troubles des fonctions exécutives, en particulier les tâches reliées au fonctionnement des lobes frontaux, sont reliés à l'hypoxémie. La présente étude vise à étudier l'hypothèse selon laquelle les anomalies respiratoires associées au syndrome d'apnée du sommeil (SAS) pourraient entraîner une atteinte anoxique irréversible du système nerveux central. La nature des déficits neuropsychologiques persistants suggère la possibilité d'une atteinte localisée au niveau des noyaux gris centraux et/ou des lobes frontaux.

Dans un premier temps, cette étude vise à préciser les changements survenant chez les sujets atteints du SAS, tant au niveau de l'architecture du sommeil qu'à celui de la composition spectrale de l'électroencéphalogramme (EEG), à l'éveil et en sommeil paradoxal (SP), stade où les apnées sont particulièrement fréquentes.

Dans un deuxième temps, nous avons investigué les effets du traitement par pression positive d'air (CPAP) chez les sujets atteints du SAS, sur l'architecture du sommeil et sur la composition spectrale de l'EEG à l'éveil et en SP.

Vingt et un sujets atteints du SAS et dix sujets contrôles pairés pour l'âge et le sexe ont été étudiés en laboratoire de sommeil pendant deux nuits et une journée. Les patients apnéiques ont été enregistrés de nouveau après six mois de traitement avec le CPAP.

Nous avons observé, dans le premier volet de notre étude, un ralentissement de l'activité électrique cérébrale au cours du SP, stade où les pauses respiratoires prédominent, et pendant la veille. Pendant la veille, nous avons observé un ralentissement de l'EEG (augmentation du ratio des fréquences lentes: Delta + Theta(DT) sur les fréquences rapides: Alpha + Beta (AB) à l'EEG) au niveau des régions frontales, centrales, pariétales, temporales et occipitales, alors que durant le SP seule la région frontale présentait un ralentissement. L'analyse détaillée de chaque bande de fréquence ne montre une différence significative que pour les bandes delta (0.75 à 3.75 Hz) et theta (4.00 à 7.75 Hz), au niveau des régions frontales à l'éveil. Durant le SP, seule la bande delta montre une différence significative dans la région frontale.

Dans le deuxième volet de notre étude, les changements de l'activité électrique du cerveau sont entièrement corrigés par le traitement par pression positive d'air.

L'analyse quantifiée de l'EEG s'est avérée être un bon outil d'évaluation du ralentissement cortical avant traitement, en corrélation positive avec le degré de sévérité de l'hypoxémie. Une atteinte des noyaux gris centraux, plus sensibles à l'anoxie, semble impliquée dans les ralentissements observés au niveau du cortex frontal. L'absence de ralentissement de l'EEG après traitement, nous laisse penser que le dysfonctionnement de certaines structures cérébrales durant les apnées serait réversible après traitement, nous permettant d'émettre l'hypothèse d'une atteinte de type adaptatif, supposant soit une modification du métabolisme de certains neurotransmetteurs durant l'hypoxémie, soit une modification de l'activité de certaines structures sous corticales comme les noyaux gris centraux durant les apnées, amenant un ralentissement transitoire de l'EEG.

TABLE DES MATIÈRES

Page d'identification du Jury	-----	ii
Sommaire	-----	iii
Table des matières	-----	vi
Listes des tableaux	-----	viii
Liste des figures	-----	ix
Listes des abréviations	-----	xi
Dédicace	-----	xiii
Remerciements	-----	xiv
1. INTRODUCTION	-----	1
Revue de la littérature		
1.1. DÉFINITION	-----	1
1.2. PRÉVALENCE	-----	3
1.3. PHYSIOPATHOLOGIE	-----	3
1.3.1. Voies aériennes supérieures et respiration	-----	4
1.3.2. Stades et sommeil et respiration	-----	5
1.3.3. Mécanismes de fermetures des voies aériennes supérieures	-----	6
1.4. CONSÉQUENCES DU SAS	-----	9
1.5. TRAITEMENT	-----	15
1.6. LOBES FRONTAUX ET NOYAUX GRIS CENTRAUX	-----	18
1.7. BUTS DE L'ÉTUDE ET HYPOTHÈSES	-----	26
1.7.1. Analyse spectrale de l'EEG chez les sujets apnéiques	-----	28
1.7.2. Analyse spectrale de l'EEG après traitement par pression positive d'air	-----	31

2.	ARTICLES DE RECHERCHE	
2.1.	«Spectral analysis of wakefulness and REM sleep EEGs in patients with sleep apnea syndrome»	33
2.2.	«Daytime sleepiness and EEG spectral analysis in apneic patients before and after treatment with CPAP»	60
3.	DISCUSSION GENERALE	90
3.1	VARIABLES DE SOMMEIL	91
3.2	ANALYSE SPECTRALE	
3.2.1.	À l'éveil	92
3.2.2.	En sommeil paradoxal	95
3.2.3.	Conclusion sur l'analyse spectrale	98
3.3.	TROUBLES DE LA VIGILANCE	101
3.3.1.	Somnolence et désorganisation du sommeil	101
3.3.2.	Somnolence et hypoxémie	103
3.3.3.	Somnolence et assiduité au traitement	103
3.3.4.	Somnolence et obésité	109
3.3.5.	Somnolence et TNF- α	110
4.	CONCLUSION GENERALE	114
	BIBLIOGRAPHIE	118

LISTES DES TABLEAUX

I	Variables sociodémographiques et respiratoires pour les patients apnéiques et les contrôles ¹ -----	54
II	Variables polysomnographiques pour les patients apnéiques et les contrôles ¹ -----	55
III	Between-groups comparisons for EEG slowing ratio, (Delta+Theta)/(Alpha+Beta), and dominant posterior frequency ¹ -----	56
IV	Variables sociodémographiques et respiratoires pour les contrôles et les patients apnéiques avant et après traitement par CPAP ² -----	85
V	Variables polysomnographiques pour les contrôles et les patients apnéiques avant et après traitement par CPAP ² -----	86
VI	Between-group comparisons for EEG slowing ratio, (Delta+Theta)/(Alpha+Beta) ² -----	87

¹ Premier article² Deuxième article

LISTES DES FIGURES

- 1 Ratio des basses fréquences (Delta + Theta) sur les hautes fréquences (Alpha + Beta) chez les patients atteints du SAS comparativement à des sujets contrôles (*Slow (Delta + Theta) to fast (Alpha + Beta) activity ratio in patients with sleep apnea syndrome compared with normal controls*)¹ ----- 57
- 2 Amplitude absolue pour les quatre bandes de fréquences dans les cinq régions pour les deux groupes en sommeil paradoxal (*Absolute amplitude in the four bands in the five regions for the two groups during REM sleep*)¹ ----- 58
- 3 Amplitude absolue pour les quatre bandes de fréquences dans les cinq régions pour les deux groupes à l'éveil (*Absolute amplitude in the four bands in the five regions for the two groups during wakefulness*)¹ ----- 59
- 4 Activité absolue pour les quatre bandes dans les cinq régions pour les contrôles (-----), les apnéiques avant traitement (-----) et les apnéiques après traitement (-----) durant l'éveil .
(*Absolute activity (mean ± SD) in the four bands in the five regions, for controls (-----), apneics before treatment(-----) and apneics after treatment (-----) during wakefulness*)² ----- 88
- 5 Activité absolue pour les quatre bandes dans les cinq régions pour les contrôles (-----), les apnéiques avant traitement (-----) et les apnéiques après traitement (-----) en SP (*Absolute activity*

*(mean \pm SD) in the four bands in the five regions,
for controls (-----), apneics before treatment (-----) and apneics
after treatment (-----) during REM sleep)² ----- 89*

¹ Premier article

² Deuxième article

LISTES DES ABRÉVIATIONS

Français :

EEG	Électroencéphalogramme
EMG	Électromyogramme
EOG	Électrooculogramme
FFT	Transformé rapide de Fourier
MOR	Mouvement oculaire rapide
MPJS	Mouvement périodique des jambes durant le sommeil
Ratio DT/AB	Ratio des fréquences lentes sur les fréquences rapides
SAOS	Syndrome d'apnées obstructif du sommeil
SAS	Syndrome d'apnée du sommeil
SLP	Sommeil lent profond
SP	Sommeil paradoxal
TIDE	Test itératif de délai d'endormissement

Anglais :

AHI	Apnea + hypopnea index
BMI	Body mass index
CPAP	Continuous positive airway pressure
EDS	Excessive daytime sleepiness
EEG	Electroencephalogram
EMG	Electromyogram
ECG	Electrocardiogram
EOG	Electrooculogram
FFT	Fast Fourier Transforms
MSLT	Multiple sleep latency test
PLMS	Periodic leg movement in sleep

PSG	Polysomnography
REM	Rapid-eye-movement
SaO ₂	Oxygen saturation
SD	Standard deviation

DÉDICACE

Je dédie cette thèse à Jean, mon mari, qui a toujours su croire en moi. Sans lui, ce rêve n'aurait pu se réaliser. Même si tu œuvres dans des sphères très différentes de celle de la recherche, tu as su m'appuyer, me donner confiance dans les moments difficiles. Tout au long de ces cinq années, tu as été ma source d'énergie et d'inspiration, sachant par ta douceur et ton amour me redonner courage. Tu as su m'aimer avec mes défauts et mes qualités. Tu as su me faire découvrir la personne qui était au fond de moi. La flamme qui nous unit et nous habite, éclairera encore de nombreux chemins et c'est ensemble, main dans la main, que nous réaliserons bien des rêves. Je t'aime et t'aimerais éternellement.

".. mais l'amour c'est ça : tout donner, tout sacrifier, sans espoir de retour. "

A. Camus

"Ni toi sans moi, ni moi sans toi. "

Tristan à Iseult.

Je dédie également cette thèse à nos enfants qui ont souvent perdu leur maman. Même si je n'ai pas été toujours présente, sachez que je vous aime du plus profond de mon cœur, que vous m'avez accompagnée chaque jour, dans chacun de mes gestes. Vous avez toujours été présents dans mes pensées et dans mon cœur. Il me tarde à présent de vous serrer dans mes bras et de vous dire combien je vous aime.

REMERCIEMENTS

Je voudrais remercier mon directeur, le docteur Gilles Lavigne, qui a montré un enthousiasme constant pendant toute la durée de cette recherche. Vous avez toujours su être à l'écoute jouant tour à tour le rôle de directeur et celui de confident. Merci pour la confiance que vous avez toujours su me témoigner et merci pour vos encouragements bienveillants.

Je voudrais également remercier mon co-directeur, le docteur Jacques Montplaisir. Vous avez su partager avec moi votre curiosité intellectuelle et votre enthousiasme pour la recherche. Merci pour m'avoir communiqué votre passion ce qui m'a permis de me dépasser dans mon travail.

Merci à Gaétan, pour ta précieuse aide dans mes nombreuses analyses. Merci à Dominique, pour les discussions éclairantes, pour tes conseils judicieux et pour l'ambiance positive que tu as su créer. Merci à Nicole pour ton aide jour après jour. Merci à Mireille, pour ton soutien technique mais surtout moral, ta grande sensibilité et ta chaleur humaine. Tu as su plus d'une fois ensoleiller mes journées.

Merci à toute l'équipe dynamique et chaleureuse du Centre du sommeil avec qui j'ai partagé ces cinq années. Vous avez tous su créer une ambiance chaleureuse qui m'a aidé à supporter l'éloignement de ma famille.

Merci à toi Jean pour ta présence et ton soutien de tous les instants. Les silences pèsent souvent plus que les mots. Tu as su m'aimer du plus profond de ton cœur, même dans les moments les plus difficiles. Tu es ma raison d'être.

Merci à mes enfants. Vous ne pouvez pas savoir comme j'attendais le soir avec impatience, lorsque de retour à la maison vous me sautiez dans les

bras. Je me remplissais alors de votre odeur et de votre affection et vous me redonnez l'énergie nécessaire pour poursuivre ce rêve.

Merci à mes parents pour leur soutien moral. Vous avez toujours cru en moi. Vous m'avez donné la force de caractère et la détermination qui m'ont permis de mener à bien mes rêves les plus chers.

Un merci tout particulier à Christiane, qui a été mon professeur à mes débuts sur l'ordinateur. Merci pour les nombreux conseils mais aussi pour votre gentillesse et votre sourire qui ont su égayer mon parcours.

La réalisation de cette thèse aurait été impossible sans le support financier de l'Institut de Recherche en Santé du Canada.

1. INTRODUCTION GENERALE

Bien que les troubles respiratoires au cours du sommeil soient connus depuis l'antiquité, ce n'est qu'en 1965 que l'attention de la communauté a été attirée sur l'importance des apnées (arrêts respiratoires) au cours du sommeil. Le syndrome de Pickwick a été décrit chez des patients ronfleurs, obèses, cyanosés et somnolents (Gastaut et coll., 1965). L'observation d'apnées nocturnes chez des patients non cyanosés a permis d'introduire une entité plus large, le syndrome des apnées obstructives du sommeil (SAOS), qui associe des symptômes cliniques et des apnées nocturnes fréquentes (Guilleminault et coll., 1976).

1.1. DEFINITIONS

L'apnée du sommeil se définit comme un arrêt du flux aérien nasobuccal d'une durée supérieure à 10 secondes (Guilleminault et coll., 1976). Ce critère ne constitue qu'un minimum puisque la plupart des apnées rencontrées dans le syndrome d'apnée au cours du sommeil (SAS) durent en moyenne de 20 à 30 secondes. Le diagnostic du SAS repose sur un index d'apnées, c'est à dire un nombre d'apnées par heure de sommeil supérieur à 5. Ce critère ne constitue

également qu'un minimum puisqu'il n'est pas rare de rencontrer des indices d'apnée supérieurs à 50, c'est à dire 350 à 400 apnées pour une nuit de 7 à 8 heures.

On distingue 3 types d'apnées: 1- les apnées centrales ou diaphragmatiques se caractérisent par l'absence simultanée du débit aérien et de mouvements respiratoires abdominaux et thoraciques; 2- les apnées obstructives se distinguent par l'arrêt du débit aérien et le maintien des mouvements respiratoires; et enfin, 3- les apnées mixtes qui conjuguent les particularités des deux types précédents. Dans le SAS, on observe également des hypopnées. Elles se définissent par une diminution de la ventilation d'au moins 50%, ou par une diminution de la ventilation entre 10 et 50% associée à un micro-éveil ou à une désaturation d'au moins 3%. Plus récemment, on distingue le syndrome de haute résistance des voies aériennes supérieures (SHRVS) qui consiste en une augmentation de la résistance des voies aériennes, sans diminution de la ventilation. Il s'en suit un micro-éveil qui augmente la fragmentation du sommeil, sans s'accompagner de désaturation. Les micro-éveils sont définis comme étant un changement abrupte de la fréquence EEG, pouvant contenir à la fois du thêta, de l'alpha et/ou des fréquences plus grandes que 16Hz, sans qu'il s'agisse pour autant de fuseaux_ (ASDA, 1992).

1.2. PREVALENCE

La prévalence du SAS, dans la population américaine adulte de 30 à 60 ans, avec un SAS défini par plus de 5 apnées par heure de sommeil accompagnées de somnolence diurne excessive, a été évaluée à 4% chez les hommes et 2% chez les femmes, avec un maximum entre 50 et 60 ans (Young et coll., 1993; Strohl et coll., 1996). La fréquence du SAS croit avec l'âge et 30% des personnes âgées de plus de 60 ans auraient un index d'apnées supérieur à 5 (Young et coll., 1993).

1.3. PHYSIOPATHOLOGIE

La respiration est une fonction vulnérable: l'organisme ne dispose que de quelques minutes de réserves en oxygène. Le sujet endormi perd certains contrôles moteurs, en particulier respiratoires. Une anomalie des voies aériennes ou des muscles respiratoires peut n'entraîner aucun trouble durant l'éveil, de par l'action des systèmes compensateurs, dont la perte durant le sommeil, peut entraîner des apnées ou des insuffisances de ventilation.

1.7.1. VOIES AERIENNES SUPERIEURES ET RESPIRATION

L'air, pour se rendre aux poumons, emprunte des conduits dont le calibre et la rigidité peuvent varier. Les voies aériennes supérieures, situées à l'extérieur du thorax, peuvent s'obstruer lors des mouvements inspiratoires en raison de la collapsabilité des tissus (murs pharyngiens, base de la langue, voile du palais). En effet, la contraction des muscles inspiratoires (diaphragme en particulier) crée une pression négative, c'est à dire inférieure à la pression atmosphérique, dans les voies aériennes. Ce phénomène permet à l'air de rentrer dans les poumons. Ce faisant, cette contraction tend à ouvrir les voies aériennes intra-thoraciques car la négativité de la pression intra-pleurale exerce, via l'élasticité du poumon, une force qui tire les parois vers l'extérieur. En revanche, le conduit aérien extra-thoracique tend quant à lui à se fermer, car la pression négative, créée par l'inspiration, aspire les parois vers l'intérieur, ceci étant d'autant plus facile que le tonus musculaire diminue considérablement durant le sommeil, pour disparaître totalement en sommeil paradoxal (SP). Afin d'empêcher l'occlusion du pharynx, un mécanisme protecteur est mis en action avant même le début de l'inspiration: la contraction des muscles dilatateurs du pharynx. Parmi ceux-ci notons: le génioglosse, le génio-hyoïdien, le styloglosse, le masséter, les ptérygoïdiens latéraux et médians et le tenseur du voile du palais (Remmers et coll., 1978). L'ensemble de ces mécanismes assure la stabilité des voies aériennes supérieures et permet à l'air de circuler librement, tant à l'inspiration qu'à l'expiration, dans un conduit de dimension régulière.

Au cours du sommeil normal, ces protections sont moindres, ce qui entraîne une diminution physiologique du calibre pharyngé et augmente la résistance au passage de l'air.

1.3.2 STADES DE SOMMEIL ET RESPIRATION

La respiration constitue une des variables physiologiques qui fluctuent le plus au cours du sommeil. Il existe trois stades de sommeil: lent léger (stade 1 et 2), lent profond (stade 3 et 4), et paradoxal (sommeil de rêve). La commande de la respiration change en fonction de ces différents stades. En sommeil lent, la respiration est assurée par le tronc cérébral: la respiration est régulière, influencée par la pression artérielle en gaz carbonique. Toutefois, la transition entre l'éveil et le sommeil s'accompagne chez 40 à 80% des sujets d'une instabilité de la respiration, avec alternance de mouvements d'amplitude et de fréquence variées, pouvant même s'interrompre totalement pendant de brèves périodes (apnées centrales). Au cours du sommeil lent profond, la ventilation se stabilise avec des temps inspiratoires et expiratoires égaux (Douglas et coll., 1982). En SP, la respiration est irrégulière et son contrôle serait assuré par un réseau de neurones supra bulbaires (tegmentum pontique) également responsables des mouvements oculaires rapides (Netick et coll., 1977). À cette instabilité de la respiration s'associe une majoration de la relaxation musculaire et une diminution de la commande respiratoire durant

l'activité phasique du SP (mouvements oculaires rapides, MOR). En effet, durant le SP, l'activité phasique et tonique des muscles squelettiques diminuent. D'autre part, durant l'activité phasique du SP (MOR), il y a non seulement une diminution de l'activité des muscles squelettiques, mais aussi une diminution de l'activité phasique du diaphragme (muscle lisse), ce qui entraîne une plus grande quantité d'apnées centrales en SP. (Kubin et coll., 1994).

1.3.3. MECANISMES DE FERMETURE DES VOIES AERIENNES SUPERIEURES

Les facteurs qui vont influencer l'obstruction des voies aériennes supérieures sont liés à sa géométrie (large ou étroit), à ses propriétés mécaniques (mou, distensible), à l'amplitude de la contraction des muscles dilatateurs du pharynx (diminuée pendant le sommeil) et des muscles inspiratoires (pression négative) (Remmers et coll., 1978). L'obésité est certes le facteur le plus connu. Cependant, plus que l'obésité généralisée, c'est l'accumulation de graisse au niveau du cou, reflétée par la circonférence du cou, qui a le plus d'importance (Davies et coll., 1992), d'autant plus que l'infiltration graisseuse des tissus augmente la collapsibilité du pharynx. On retrouve aussi des anomalies de la sphère oto-rhino-laryngologique, comme une hypertrophie du voile du palais ou des amygdales, ou la congestion nasale. Les patients présentant une rétrognathie mandibulaire ou une micrognathie, courent

également un plus grand risque de présenter une obstruction des voies aériennes supérieures. Cette anomalie entraîne une diminution du calibre des voies aériennes en arrière de la base de langue et représente la cause la plus fréquente de SAS chez les sujets maigres.

La stabilité du pharynx dépend aussi de la séquence temporelle de contraction des muscles dilatateurs du pharynx, précédant celle des muscles inspiratoires. Un retard de contraction des muscles dilatateurs, au début des apnées obstructives, contribuerait à la genèse des apnées (Hudgel et coll., 1990). Il est aussi très bien documenté que la contraction du génio-gloss (GG) se fait chez les sujets normaux, quelques milli-secondes avant l'inspiration, permettant de maintenir les voies aériennes ouvertes. Chez les sujets apnéiques, il y a un manque de synchronisation du génio-gloss (GG) (Adachi et coll., 1993 ; Hudgel et coll., 1990), c'est à dire qu'il se contracte quelques milli-secondes après l'inspiration et ce avec une moins grande efficacité durant le SP (Okabe et coll., 1994), contribuant à une augmentation de la durée des apnées en SP. Ainsi la contraction du GG survient alors que les voies aériennes sont déjà fermées, et elle reste inefficace pour réouvrir les voies aériennes, contribuant à la genèse des apnées obstructives.

Le pharynx peut se fermer, soit au niveau du nasopharynx, soit en arrière de la base de la langue. En cas d'obstruction, l'organisme réagit par une

contraction croissante des muscles inspiratoires. Or, cette compensation est en l'occurrence mal adaptée dans le cas de l'apnée. En effet, plus les muscles inspiratoires se contractent, plus la pression négative qu'ils développent aspire les parois pharyngiennes les unes vers les autres. Une telle réponse aboutirait au décès si des mécanismes complexes n'entraînaient un éveil. Ces éveils seraient le résultat direct de l'augmentation des efforts inspiratoires et ne seraient pas directement influencés par les changements des gaz sanguins (Kimoff et coll., 1994). De plus, il y aurait une diminution de la réponse ventilatoire à l'hypoxémie durant le SP, contribuant à l'augmentation de la durée des apnées dans ce stade (Sullivan et coll, 1980). Enfin, la rapidité avec laquelle un sujet se réveille suite à une apnée dépend aussi de son seuil d'éveil, qui, pour un même stade de sommeil, peut augmenter progressivement au cours de la nuit, permettant d'expliquer pourquoi la durée des apnées croît au cours de la nuit (Sforza et coll., 1998; Roehrs et coll., 1994). Cet éveil s'accompagne immédiatement d'une contraction des muscles dilatateurs du pharynx permettant l'ouverture des voies aériennes supérieures et le passage de l'air.

Ainsi, la durée des apnées, et secondairement, la chute de la saturation en oxygène, sont plus importantes durant le SP, que durant le sommeil lent. Plusieurs mécanismes, tels la diminution de la réponse ventilatoire à l'hypoxémie, la diminution des mécanismes d'éveils et la diminution de l'activité des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures, peuvent contribuer à la sévérité de l'apnée en SP.

1.4. CONSEQUENCES DU SAS

Les arrêts respiratoires répétés au cours de la nuit altèrent l'organisation du sommeil et la saturation en oxygène chute de façon significative. Cette succession d'éveil de courte durée perturbe considérablement le sommeil, qui se caractérise alors par une quantité accrue de sommeil léger (stade 1 et 2) et une suppression presque complète du sommeil lent profond (stade 3 et 4). De plus, l'atonie du SP et les caractéristiques du contrôle de la respiration durant ce stade favorisent l'apparition d'apnées, entraînant une fragmentation constante de ce stade.

L'étiologie des troubles de la vigilance demeure cependant controversée (Chestire et coll., 1992; Sangal et coll., 1992). Pour certains auteurs, la désorganisation du sommeil nocturne serait responsable de la somnolence diurne de ces patients (Guilleminault et coll., 1988). Pour d'autres, l'hypoxémie nocturne et même l'obésité joueraient un rôle prépondérant dans l'apparition de la somnolence (Weitzman et coll., 1979, Vgontzas et coll, 1998).

La fragmentation du sommeil, résultant de ces nombreux micro-éveils, jouerait un rôle pathogénique prépondérant dans la survenue des troubles de la vigilance et des fonctions intellectuelles. Pour certains auteurs, la désorganisation du sommeil nocturne qui résulte de ces arrêts respiratoires répétés serait responsable de la somnolence diurne de ces patients. Certaines

études sur la fragmentation expérimentale du sommeil, sans hypoxémie, chez le sujet normal ont clairement montré une corrélation entre la désorganisation du sommeil et l'apparition de la somnolence diurne (Bonnet et coll., 1985; Bonnet et coll., 1986; Chestire et coll., 1992, Philip et coll., 1994). La somnolence diurne des patients atteints du SAS est mieux corrélée avec les mesures de fragmentation de sommeil qu'avec celles de l'hypoxémie (Guilleminault et coll., 1988; Roehrs et coll., 1989), et l'amélioration de la somnolence après traitement par pression positive est mieux corrélée avec la diminution de la fragmentation du sommeil qu'avec la normalisation de l'hypoxémie (Sforza et coll., 1992). D'autres études ont montré que la normalisation de la saturation en oxygène chez les sujets apnéiques, sans réduction de la fragmentation du sommeil, ne permet pas d'éliminer la somnolence diurne. Ainsi, le traitement de l'apnée obstructive du sommeil par administration d'oxygène, atténuant l'hypoxémie reliée aux apnées, mais ne réduisant pas la fragmentation du sommeil reliée aux pauses respiratoires, n'améliore pas la somnolence diurne (Gold et coll., 1986). D'autre part, il n'est pas possible d'induire une somnolence diurne similaire à celle des sujets apnéiques, lorsque l'on induit une hypoxémie durant un traitement par pression positive d'air (Colt et coll., 1991). Enfin, la présence de somnolence diurne dans le syndrome de haute résistance des voies aériennes supérieures, qui, par définition, comprend une fragmentation du sommeil sans hypoxémie, supporte l'hypothèse selon laquelle la fragmentation du sommeil joue un rôle important dans la genèse de la

somnolence diurne des patients atteints du SAS (Philip et coll., 1994 ; Guilleminault et coll., 1993 ; Shepard et coll., 1993).

À l'inverse, d'autres auteurs (Greenberg et coll, 1987, Montplaisr et coll., 1992, Bédard et coll., 1993) ont démontré que la baisse des performances diurnes dépendait à la fois des perturbations du sommeil et du degré d'hypoxémie nocturne alors que la propension au sommeil pendant la journée serait essentiellement associée à l'hypoxémie nocturne, suggérant donc un rôle primordial de l'hypoxémie dans la genèse des troubles de la vigilance chez les patients SAS modérés et sévères.

Divers troubles des fonctions intellectuelles ont été décrits chez les patients souffrant du SAS. Des déficits qualifiés de légers à modérés ont été mis en évidence dans des sphères aussi diverses que l'attention, la mémoire à court et à long terme, l'humeur, la coordination visuo-motrice (exigeant dextérité et vitesse) de même que les fonctions exécutives (les fonctions d'autorégulation et de programmation du comportement) (Roehrs et coll., 1995; Engleman et coll., 1994; Bédard et coll., 1993; Naëgelé et coll., 1995). Les facteurs pouvant expliquer ces troubles cognitifs demeurent incertains. Les études sont parfois controversées quant aux rôles respectifs joués par la fragmentation du sommeil et l'hypoxémie dans la genèse de ces troubles. Quoi qu'il en soit, les troubles d'attention et de mémoire sembleraient reliés à la somnolence et à la fragmentation du sommeil, alors que l'atteintes des fonctions exécutives

(planification, fonctions d'autorégulation et de programmation du comportement) sembleraient reliés à la sévérité de l'hypoxémie (Roehrs et coll., 1995, Bédard et coll., 1993, Naëgelé et coll., 1995). Ainsi, Bédard et coll. (1991) ont montré qu'une aggravation du syndrome d'apnée du sommeil, entraînant une hypoxémie plus sévère, aggrave non seulement les déficits neuropsychologiques déjà observés chez les sujets modérément atteints, mais induit l'apparition de nouveaux déficits chez les patients les plus hypoxémiques. De tels résultats indiquent qu'il existe une discontinuité entre les troubles neuropsychologiques trouvés chez les patients apnéiques modérés et sévères. Après traitement par CPAP, Bédard et coll. (1993) ont montré que certains déficits cognitifs, tels la planification, la dextérité manuelle, la fluidité verbale et le Trail Making-part B, persistaient malgré la normalisation de l'architecture de sommeil et de la saturation en oxygène. Étant donné que ces déficits spécifiques sont corrélés avec la sévérité de l'hypoxémie chez les sujets apnéiques, les auteurs rapportèrent qu'une atteinte cérébrale irréversible pouvait être suspectée dans le syndrome d'apnée du sommeil. Ces résultats soulèvent la possibilité d'une atteinte adaptative réversible d'une part (altération du métabolisme de certains neurotransmetteurs) et d'une atteinte structurelle irréversible d'autre part de certaines structures cérébrales.

D'autres auteurs (Mayer et coll., 1999) ont également montré l'existence d'une atteinte de type adaptative et structurelle périphérique, à la fois dans les cas d'hypoxémie chronique telle que rencontrée chez les patients

atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), mais aussi dans les cas d'hypoxémie intermittente, telle que rencontrée chez les sujets apnéiques. Ces auteurs rapportèrent une conduction nerveuse anormale chez les sujets apnéiques, suggérant une dégénérescence axonale d'une part, et une résistance à l'inhibition de la conduction pendant l'ischémie, suggérant un désordre métabolique sévère. Cette résistance à l'inhibition de la conduction durant l'ischémie semble résulter d'un mécanisme adaptatif puisqu'elle est complètement éliminée par oxygénation des sujets apnéiques. Les désordres métaboliques reliés à l'hypoxémie et observés en périphérie, pourraient peut-être également survenir au niveau central.

D'autre part, Hayakawa et coll. (1996) ont montré que le volume sanguin cérébral (VSC) augmentait au cours des épisodes apnéiques et cette augmentation ne pouvait être attribuable à une diminution du retour veineux (Langanke et coll., 1993). Si le VSC augmente alors que la saturation en oxygène (SaO_2) diminue par hypoventilation pulmonaire durant les apnées, il est possible que cette augmentation du VSC compense pour la baisse en oxygène, permettant ainsi un apport suffisant en oxygène au cerveau. Ils démontrèrent également dans leur étude une diminution de l'oxyhémoglobine (oxyHb) dans les tissus cérébraux durant les épisodes apnéiques. L'oxyHb tissulaire diminue lorsque l'oxygène délivrée aux tissus diminue (comme dans les cas d'hypoxémie) ou lorsque l'utilisation en oxygène par les tissus augmente. Une augmentation de l'utilisation en oxygène serait accompagnée

d'une augmentation de l'activité neurale. Or Wasleben et coll. (1993) rapportent, suite à l'analyse quantifiée de l'EEG, une diminution de l'activité cérébrale durant les épisodes apnéiques. Ainsi, une diminution de l'oxyHb serait due à une diminution en oxygène plutôt qu'à une augmentation de la consommation en oxygène par les tissus. En conséquence, l'augmentation du VSC ne peut compenser pour l'hypoxémie durant les épisodes apnéiques, supportant l'hypothèse selon laquelle l'hypoxie cérébrale, durant les apnées, pourrait entraîner des dommages tissulaires irréversibles.

Certaines études utilisant le Doppler suggèrent que les anomalies respiratoires associées au SAS pourraient entraîner une réduction du débit sanguin cérébral (Fischer et coll., 1992; Telakivi et coll., 1988; Balfors et coll., 1994; Meyer et coll., 1980 ; Meyer et coll., 1987; Ficker et coll., 1997). Ainsi, une diminution du débit sanguin pourrait être responsable des maux de tête fréquemment ressentis le matin par les patients atteints du SAS. De plus, de tels changements de la perfusion cérébrale, combinés à l'hypoxémie nocturne induite par les arrêts respiratoires, pourraient être responsables d'une ischémie tissulaire de certaines régions cérébrales chez les patients atteints du SAS.

1.5. TRAITEMENT

Il existe différentes sortes de traitement dont l'objectif est le même: restaurer une perméabilité satisfaisante des voies aériennes. Le choix du traitement est fonction de la sévérité de la maladie, du phénotype du patient (présence d'obésité, d'anomalies la sphère otho-rhino-laryngologique (ORL) ou d' anomalie morphologique telle que la rétrognathie mandibulaire), de l'urgence à instituer un traitement ainsi que des préférences du patient.

Pression positive d'air :

Le traitement de choix de nos jours reste le traitement mécanique du SAS,s notamment le traitement par pression positive d'air (CPAP) (Sullivan et coll., 1981). Ce traitement consiste en l'application d'un débit d'air continu à travers un masque nasal qui, par un effet pneumatique, empêche la fermeture des voies aériennes supérieures. Le niveau de pression efficace est celui qui prévient la survenue des apnées, des hypopnées, du ronflement et des épisodes de hautes résistances associés à une fragmentation du sommeil dans tous les stades de sommeil et toutes les positions. Il est également possible d'appliquer des niveaux de pression positive différents à l'inspiration et à l'expiration. La détermination du niveau de pression efficace se fait au cours d'une étude polysomnographique en laboratoire.

Ce traitement corrige non seulement les troubles respiratoires au cours du sommeil mais il permet également de diminuer la somnolence diurne et une grande partie des troubles cognitifs. Plusieurs études suggèrent une amélioration des performances, particulièrement dans les épreuves de vigilance, d'attention, d'habileté visuo-constructives, de flexibilité mentale et de fonctionnement intellectuel général (Engleman et coll., 1994; Douglas et coll., 1998). Cependant, il semblerait que certains troubles des fonctions exécutives et des fonctions mnésiques persistent après traitement (Engleman et coll., 1994; Bédard et coll., 1993; Bédard et coll. 1989). Comme ces troubles ont été associés à l'hypoxémie nocturne avant traitement (Bédard et coll., 1991; Naëgelé et coll., 1995) il semblerait possible qu'il y ait, chez certains sujets apnéiques, une atteinte cérébrale irréversible

Prothèses dentaires

Depuis quelques années, le traitement par prothèse dentaire d'avancement mandibulaire s'impose de plus en plus comme le premier traitement de remplacement du CPAP et comme le traitement de première ligne chez les ronfleurs et les apnéiques légers à modérés (index d'évènements respiratoires inférieurs à 30 par heure de sommeil), non obèses et présentant une rétrognathie mandibulaire. Cet appareil fait sur mesure par les dentistes ou les

orthodontistes, se porte la nuit. Il exerce une traction vers l'avant sur la mandibule. Ceci a pour effet de stabiliser les voies aériennes supérieures et d'avancer la langue et le voile du palais, afin de prévenir l'obstruction des voies aériennes et le ronflement. Plusieurs études ont montré un taux d'efficacité variant entre 50% à 75%, selon l'appareil utilisé (Schmidt-Nowara et coll., 1995).

Chirurgie :

Comme pour les prothèses dentaires, il existe un développement important du côté de la chirurgie, né des résultats plutôt décevants de l'uvulo-palato-pharyngoplastie (UPPP). Cette chirurgie comprend la résection du vélo pharynx, des amygdales et d'une partie des piliers. Il s'agit d'une chirurgie douloureuse, qui peut-être à l'origine d'une insuffisance vélaire (troubles de la déglutition, de la phonation et reflux des liquides par le nez). Lors d'une méta-analyse récente, on chiffrait le taux de succès global de l'UPPP à 40,7% (Sher et coll., 1996). Les résultats en regard du ronflement sont également controversés, l'amélioration étant plutôt subjective qu'objective (Miljeteig et coll. 1994). Il est cependant clair que chez les sujets non-obèses présentant un SAS léger et des anomalies ORL franches (voile long, hypertrophie des amygdales), sans rétrognathie ou obstruction en arrière de la langue, le taux de succès augmente et peut même être de l'ordre de 75% à 80% (Riley et coll.,

1993). Cependant, ce traitement est aujourd'hui controversé et ses indications non codifiées (Polo et coll., 1994; Fleury et coll., 1989; Powell et coll., 1998).

D'autres techniques, plus lourdes, au niveau de la langue, de l'os hyoïde ainsi que l'ostéotomie d'avancement mandibulaire et/ou maxillaire peuvent être indiquées chez certains patients. Les résultats sont encourageants mais les indications précises ne font pas l'objet d'un consensus (Powell et coll., 1998).

1.6. LOBES FRONTAUX ET NOYAUX GRIS CENTRAUX

Une des fonctions importantes des lobes frontaux serait la capacité qu'a l'organisme à peser la conséquence de ses actions futures et de planifier ses réactions en conséquence. Les lobes frontaux intègrent les informations intéroceptives et extéroceptives qu'ils reçoivent et sélectionnent la réponse motrice appropriée. Le cortex préfrontal est important dans la planification de réponses alors que le cortex pré moteur est important dans l'initiation du mouvement.

Des études fonctionnelles et anatomiques sur les singes suggèrent que l'aire associative préfrontale peut-être divisée en plusieurs sous-régions, mais il y a deux régions importantes: le cortex associatif préfrontal à proprement parlé,

localisé à la surface dorso-latérale des lobes frontaux, et le cortex orbito-frontal, localisé à la surface médiane et ventrale. Ces deux régions reçoivent des afférences thalamiques des noyaux dorso-médians. Le cortex orbito-frontal fait partie du cortex associatif limbique et possède des connections directes avec certaines structures limbiques comme l'amygdale.

Le cortex préfrontal possède trois subdivisions: le sulcus principal, la convexité supérieure préfrontale et la convexité inférieure préfrontale. Le sulcus principal est impliqué dans la planification de stratégies motrices, incluant les tâches cognitives. Les premières évidences du rôle cognitif du sulcus principal proviennent d'une expérimentation que fit Jacobsen en 1930. Lors de l'étude avec deux chimpanzés, ce dernier découvrit qu'une ablation bilatérale du cortex associatif frontal, une aire comprenant le sulcus principal, perturbait la capacité qu'avait les singes à exécuter des tâches impliquant une réponse spatiale différée (Jacobsen 1935). Dans cette expérience, on avait montré un morceau de nourriture à un animal affamé. Alors que l'animal regarde, on recouvrait le morceau de nourriture par un contenant en plastique opaque tantôt à droite, tantôt à gauche. Après une période de 5 secondes, l'animal a le droit de sélectionner le contenant sous lequel se trouve la nourriture. Les animaux, présentant des lésions du cortex associatif frontal, exécutent mal ces tâches. Par contre, s'il n'y a pas de délai après que l'expérimentateur ait recouvert la nourriture, l'animal réussit la tâche avec succès. Jacobsen (1935) suggéra alors que la région préfrontale serait impliquée dans les processus de mémoire à court

terme. Plus tard, des expériences impliquant des régions beaucoup plus circonscrites, autour du sulcus principal, ont permis de reproduire les mêmes déficits. Ce déficit est très spécifique et n'est évident que si la tâche implique un aspect différé et spatial.

L'idée selon laquelle le sulcus principal est impliqué dans les tâches requérant une réponse différée est aussi supportée par les études d'enregistrement cellulaire. Fuster (1989) découvrit que de nombreux neurones de cette région se mettent à décharger lorsqu'on leur présente la cible, et qu'ils continuent à décharger tout au long de la période de délai, même si la cible n'est plus présente. Patricia Goldman-Rakic et coll. (1987) montrèrent que quelques neurones du sulcus principal déchargent, alors que d'autres sont inhibés. Ils montrèrent que la réponse différée est sévèrement affectée si l'on empêche la libération de dopamine au niveau du sulcus principal par injection corticale de 6-hydroxydopamine détruisant sélectivement les terminaisons utilisant ces catécholamines comme neurotransmetteur. Les réponses différées impliquent différentes habiletés conceptuelles: telles que la discrimination visuelle, la mémoire à court terme, la planification et l'exécution d'une tâche motrice. De plus, l'aire préfrontale possède des innervations dopaminergiques importantes, puisque l'élimination de la dopamine de cette région produit des effets similaires aux lésions neurochimiques induites par la 6-hydroxydopamine. Ainsi, une perturbation à ce niveau pourrait contribuer aux troubles cognitifs de l'humain.

Par ailleurs Milner découvrit que les patients présentant des lésions frontales présentaient des difficultés à modifier une stratégie lorsque cela était requis (Milner, 1974). Ce type de difficulté se retrouve chez les patients atteints du SAS. Par exemple, lors du test du dessin en miroir (Decary A. et coll, 2001), les patients apnéiques ont du mal à corriger une stratégie, à inhiber une erreur de planification dans l'exécution d'une tâche. Ainsi certains patients sont incapable de corriger leur erreur de tracé lorsqu'il voit leur main effectuer le dessin dans un miroir. Ce type de test met en jeu les fonctions exécutives et n'évalue en rien la mémoire procédurale soit l'amélioration dans l'exécution d'une tâche, la courbe d'apprentissage qui s'avère être normale chez les sujets SAS.

La majorité des études visant à mesurer l'impact de l'atteinte frontale sur la mémoire furent menées auprès de patients présentant une atteinte frontale étendue, souvent bilatérale (traumatisme crânien, tumeur, etc.). Sauf exception, ces patients ne sont pas cliniquement amnésiques, mais présentent une certaine désorganisation fonctionnelle susceptible d'affecter l'activité mnésique à plusieurs niveaux. Le manque d'initiative, l'inertie, les problèmes d'attention et la diminution des capacités de catégorisation (Della Rochetta et coll., 1986) peuvent, en défavorisant un encodage élaboré de l'information, perturber la rétention. De la même façon, les troubles de planification et le manque d'autocorrection peuvent se manifester par une inefficacité des stratégies de récupération du matériel enregistré.

La plupart des études portant sur la physiologie associée au SAS suggèrent une atteinte de structures sous corticales plutôt qu'une atteinte du cortex (Derman et coll., 1980; Meyer et coll, 1980; Walsleben et coll, 1989, Wetmore et coll 1988). Le tableau neuropsychologique des atteintes sous-corticales peut être similaire à celui d'une lésion frontale corticale. Ce tableau, observé dans les démences sous-cortico-frontales est habituellement retrouvé dans le cas d'atteinte des noyaux gris centraux.

Les noyaux gris centraux sont impliqués dans le contrôle moteur et joue un rôle dans les fonctions cognitives. Les noyaux gris centraux sont constitués de cinq noyaux sous-corticaux très larges: le noyau caudé, le putamen, le globus pallidus, les noyaux sous-thalamiques et la substance noire. Le noyau caudé et le putamen constituent le striatum, situé antérieurement, et représente la voie d'entrée des afférences au cortex cérébral. Le globus pallidus est situé médialement au putamen et latéralement à la capsule interne. Les noyaux sous-thalamiques sont situés près du thalamus, à sa jonction avec le mésencéphale. Quant à la substance noire, elle est située, dans le mésencéphale et est constituée d'une portion ventrale: pars reticulata, et dorsale: pars compacta (riche en neurones dopaminergiques). Le globus pallidus et la substance noire constituent les sources efférentes majeures des noyaux gris centraux.

L'afférence principale aux noyaux gris centraux provient du cortex cérébral incluant le cortex moteur, sensoriel, associatif et limbique. Les efférences sont dirigées, via le thalamus, vers les cortex préfrontal, pré moteur et moteur.

Les noyaux gris centraux et le cervelet sont les constituants majeurs de deux boucles sous-corticales du système moteur. Ils reçoivent tous les deux des projections du cortex cérébral et envoient à leur tour des projections, via le thalamus, vers le cortex. Cependant, il y a trois différences importantes. Premièrement, les noyaux gris centraux reçoivent des afférences de tout le cortex alors que le cervelet ne reçoit des afférences que des régions reliées aux fonctions sensori-motrices. Deuxièmement, les efférences du cervelet sont dirigées vers le cortex moteur et pré moteur alors que les efférences des noyaux gris centraux sont dirigées non seulement vers le cortex moteur et pré moteur mais aussi vers le cortex préfrontal. Enfin, le cervelet reçoit des informations somato-sensorielles directement de la moelle épinière et possède des connections afférentes et efférentes avec des noyaux du tronc cérébral, directement connectés avec la moelle épinière. Les noyaux gris centraux, eux, ne possèdent pas de telles connections directes avec la moelle épinière. Les noyaux gris centraux sont donc plutôt impliqués dans l'aspect neurocognitifs du contrôle moteur: planification et exécution de stratégies motrices complexes.

Les noyaux gris centraux sont aussi impliqués dans la circuiterie motrice: aire du cortex moteur projetant au putamen, puis au globus pallidus, puis à la substance noire pour enfin revenir à l'aire motrice et pré motrice.

Il existe trois autres circuits de connections entre les noyaux gris centraux et le cortex: 1- le circuit oculomoteur, 2- le circuit dorso-latéral préfrontal, et 3- le circuit latéral orbito-frontal. Le cortex préfrontal dorso-latéral et d'autres régions du cortex associatif projettent à la partie dorso-latérale des noyaux caudés, qui en retour projette via le thalamus au cortex préfrontal. Ce circuit semblerait impliqué, entre autre, dans la mémoire procédurale.

Dans certaines maladies comme la Chorée de Huntington, ou la maladie de Parkinson, il est possible d'observer des démences sous cortico-frontales avec atteinte des fonctions cognitives. Dans la Chorée de Huntington (CH), il semblerait qu'il y ait à la fois à une perte de neurones corticaux et une perturbation de l'activité de la portion cognitive des noyaux gris centraux, en l'occurrence le circuit dorso-latéral préfrontal (Kandel et coll., 1991). Cette maladie résulte de la perte des neurones cholinergiques et gabaergiques du striatum, qui projette au cortex frontal. L'acétylcholine transférase, l'enzyme requise pour la formation de l'acétylcholine, et l'acide glutamique décarboxylase, l'enzyme requise pour la synthèse du GABA, sont toutes deux diminuées dans le striatum des patients atteints de la CH. Dans la maladie de

Parkinson, il y a une dégénérescence de la voie nigro-striée, entraînant la perte des projections dopaminergiques au striatum et s'accompagnant d'une diminution de la dopamine dans le striatum. De plus, la substance noire projette non seulement au striatum, mais aussi au système limbique et au cortex frontal. Certains déficits cognitifs, observés dans la maladie de Parkinson, pourraient être reliés à la diminution de dopamine au niveau des terminaisons nerveuses corticales.

La nature des déficits cognitifs observés dans le SAS rappelle le tableau neuropsychologique associé aux atteintes frontales dorso-latérales du cortex cérébral. Ainsi, il se pourrait qu'il y ait une atteinte à différent niveau de ce circuit sous cortico-frontal chez les patients apnéiques, soit au niveau des noyaux gris centraux, soit au niveau du cortex frontal lui-même, soit au niveau des neurotransmetteurs. Caine et coll. (2000) ont montré que bien qu'une atteinte de l'hippocampe soit souvent rapportée suite à une anoxie cérébrale, la revue de la littérature montre que le cortex cérébral et les noyaux gris centraux sont plus sensibles à l'anoxie que l'hippocampe. De plus, de étude récente suggère qu'il y aurait une diminution de la perfusion au niveau des noyaux gris centraux chez les sujets apnéiques (Montplaisir, non publié). Ainsi, l'hypoxémie associée à cette hypoperfusion des noyaux gris centraux pourraient entraîner soit une mort cellulaire irréversible (atteinte de type structurelle) soit une perturbation du métabolisme de certains neurotransmetteurs, ou une perturbation de l'activité cellulaire (atteinte de type adaptative). Le

rétablissement d'une ventilation normale par pression positive, corrigeant l'hypoxémie, devrait rétablir le métabolisme normal de ces neurotransmetteurs et par conséquent améliorer les symptômes des patients apnéiques. Par contre, dans le cas d'une atteinte plus spécifique des structures cérébrales elles-mêmes et non plus d'une altération du métabolisme des neurotransmetteurs, il y aurait persistance des symptômes.

1.7. BUTS DE L'ETUDE ET HYPOTHESES

Plusieurs études effectuées sur des sujets atteints du SAS ont mis en évidence des déficits neurocognitifs de légers à modérés dans des sphères aussi diverses que l'attention, la vigilance, la mémoire, la coordination visuo-motrice, la programmation du comportement et le fonctionnement intellectuel global (Bédard et coll., 1991 ; Findley et coll., 1986 ; Greenberg et coll.s, 1987 ; Naegelé et coll., 1995).

Des études précédentes effectuées dans nos laboratoires ont permis d'observer que les troubles de l'attention et de la mémoire étaient associés à une baisse de la vigilance alors que les troubles des fonctions exécutives étaient associés à la sévérité de l'hypoxémie. Comme les fonctions exécutives sont fortement dépendantes de l'intégrité anatomo-fonctionnelle des lobes frontaux,

nous avons émis l'hypothèse que le SAS pourrait être associé à un dysfonctionnement anoxique du cortex frontal.

Certaines études suggèrent que les anomalies respiratoires associées au SAS pourraient entraîner une réduction du débit sanguin cérébral (Fischer et coll., 1992; Telakivi et coll., 1988; Balfors et coll., 1994; Meyer et coll., 1980 ; Meyer et coll., 1987; Ficker et coll., 1997). Ainsi, de tels changements de la perfusion cérébrale, combinés à l'hypoxémie nocturne induite par les arrêts respiratoires, pourraient être responsables d'une ischémie tissulaire de certaines régions cérébrales chez les patients atteints du SAS.

1.7.1. Analyse spectrale de l'EEG chez les sujets apnéiques.

Le but de la présente étude est d'évaluer les changements des composantes spectrales de l'EEG au cours de la veille et du sommeil paradoxal chez les sujets apnéiques et chez des contrôles. Nous n'avons pas échantillonné en sommeil non-REM car, le sommeil non-REM est un état très variable, comprenant les différents stade 1, 2, 3 et 4. Ainsi, durant cet état, nous pouvons avoir du stade 2 comprenant jusqu'à 20% d'ondes delta, nous pouvons avoir des fuseaux de sommeil ou des complexes k qui peuvent venir influencer les résultats de l'analyse spectrale. Il en est de même pour le stade 3 qui peut contenir de 20 à 50% d'ondes delta. Selon le moment de la nuit où

l'échantillonnage est fait, nous aurions pu avoir de grandes différences d'un individu à l'autre et même chez un même sujet. Si toutefois, nous nous étions donnés des critères de sélection très strictes, soit prendre des échantillon sans ondes delta, sans fuseaux de sommeil, sans complexe k, nous aurions fort probablement éliminé de part notre biais de sélection des différences importantes et réelles. Le SP tonique possède l'avantage d'être un état relativement homogène, l'activité EEG y étant stable en dehors des bouffées oculaires (la stabilité étant un pré-requis dans l'application de l'algorithme de la transformée de Fourier). De plus cet état ne pose pas la question du biais de sélection que nous aurions eu à faire si nous avions décidé d'échantillonner en sommeil non-REM.

L'analyse quantifiée de l'EEG s'est avéré être une analyse très sensible et utile dans la classification des démences vasculaires et dégénératives (Petit et coll 1992 ; Szeliés et coll, 1994 ; Helkala et coll, 1996 ; Cohen et coll, 1990). Des études menées dans nos laboratoires ont permis de mettre en évidence grâce à l'analyse quantifiée de l'EEG, des ralentissements au niveau des régions temporales chez les sujets atteints d'Alzheimer. En effet, une augmentation de la proportion relative des bandes delta et thêta, ainsi qu'une diminution dans les bandes alpha et bêta ont été observées chez les patients Alzheimer en SP. L'augmentation du ratio spectral (des basses fréquences sur les hautes fréquences) mesuré en SP chez ces sujets Alzheimer, s'est avérée plus importante au niveau des régions pariéto-occipitales, et a permis de discriminer à 100% les patients Alzheimer des sujets contrôles.

Par ailleurs, Kraaier et coll. (1988) ont étudié l'effet d'une hyperventilation sur l'analyse quantifiée de l'EEG. En effet, l'hyperventilation entraîne une diminution de la pression artérielle en dioxyde de carbone (pCO_2), aboutissant à une vasoconstriction et conséquemment à une diminution du flot sanguin cérébral. Cette diminution du flot sanguin induit par l'hyperventilation entraîne une hypoxie tissulaire et une acidose lactique au niveau du cerveau. L'hyperventilation peut être considérée comme un modèle expérimental d'ischémie hypoxique transitoire. Durant l'hyperventilation, l'analyse quantifiée de l'EEG a montré une augmentation de l'activité dans la bande des fréquences lentes (0.7-2.4 Hz) et une diminution de l'activité dans les bandes de fréquence alpha et bêta. D'autres études menées dans des conditions d'hypoxie hypobarique chez des sujets sains (Kraaier et coll, 1988) ont montré des changements similaires de l'analyse quantifiée de l'EEG.

Ainsi, l'utilisation de l'analyse quantifiée de l'EEG chez les sujets apnéiques va nous permettre d'évaluer les changements des composantes spectrales de l'EEG durant l'éveil et durant le SP, en rapport avec les épisodes hypoxiques, et de préciser la nature du ralentissement cérébral chez les sujets apnéiques modérés à sévères en terme d'amplitude absolue dans les différentes bandes de fréquences. Nous voulons également comparer le degré de ralentissement de l'EEG dans les deux états et pour les différentes régions corticales : frontale, centrale, pariétale, temporale et occipitale. Les différences

d'activation des régions corticales devraient refléter un dysfonctionnement du cortex frontal responsable des troubles neuropsychologiques observés chez les sujets apnéiques.

Cette modification de l'activité EEG du cortex frontal pourrait être reliée à l'hypoxémie nocturne et s'aggraverait davantage chez les cas les plus sévères. Ainsi, une corrélation pourrait être établie entre le degré de sévérité du SAS (temps passé avec une saturation en oxygène inférieure ou égale à 90%) et l'importance du ralentissement cortical observé.

Enfin, nous voulons vérifier si le ralentissement cortical observé durant le jour est indépendant des troubles de la vigilance (soit la propension au sommeil mesurée par le test itératif de délai d'endormissement) observés chez les sujets atteints du SAS. En effet, de nombreux auteurs pensent que la somnolence diurne des patients apnéiques est mieux corrélée avec les mesures de fragmentation de sommeil qu'avec celles de l'hypoxémie (Guilleminault et coll., 1988 ; Roehrs et coll., 1989). Si nous attribuons le dysfonctionnement cortical à une atteinte anoxique, résultant des pauses respiratoires, il ne devrait pas y avoir de lien possible entre la somnolence diurne et le ralentissement cortical tel qu'enregistré en polygraphie.

Cette étude ne permettra cependant pas d'expliquer le rôle possiblement joué par d'autres facteurs pathogènes tel que la durée du

syndrome, indépendamment du degré de sévérité des apnées, ou encore la contribution de l'âge dans l'apparition du ralentissement cortical. Par ailleurs cette étude ne permettra pas de corrélérer les atteintes corticales avec les troubles neurocognitifs des sujets apnéiques, puisque aucun test neuropsychologiques n'est prévu.

1.7.2. Analyse spectrale de l'EEG après traitement par pression positive d'air

Plusieurs études ont vérifié si les troubles du fonctionnement cognitifs étaient corrigés suite au rétablissement d'une ventilation normale par pression positive d'air (Bédard et coll., 1993 ; Engleman et coll., 1993 ; Naegelé et coll., 1998). Des résultats obtenus dans nos laboratoires indiquent que certains troubles des fonctions exécutives et des fonctions mnésiques pourraient persister après traitement. Comme ces troubles sont ceux associés à l'hypoxémie nocturne avant traitement, on peut donc penser qu'il y aurait possiblement une atteinte cérébrale anoxique irréversible chez les sujets apnéiques.

Nous avons donc évalué, dans un deuxième temps, la réversibilité des changements de l'activité corticale, observés chez les sujets apnéiques, après rétablissement d'une ventilation normale par pression positive d'air. Dans le cas

d'une atteinte corticale anoxique irréversible, nous nous attendons à une persistance du ralentissement cérébral observé avant traitement.

2.1. PREMIER ARTICLE

SPECTRAL ANALYSIS OF WAKEFULNESS AND REM SLEEP EEGs IN PATIENTS WITH SLEEP APNEA SYNDROME

Florence Morisson^{1,3}, Jacques Montplaisir¹, Dominique Petit¹, Tore Nielsen¹,
Jacques Malo², Gilles Lavigne^{1,3}.

¹ Centre d'étude du sommeil, Hôpital du Sacré-Coeur/ Dept. Psychiatry,
Université de Montréal; ² Dépt. Chest Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur; ³
Faculty of Dentistry, Université de Montréal. Québec, Canada.

Article publié: THE EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL.

1998; 11:1135-1140

**SPECTRAL ANALYSIS OF WAKEFULNESS AND REM
SLEEP EEGs IN PATIENTS WITH SLEEP APNEA
SYNDROME**

Florence Morisson^{1,3}, Jacques Montplaisir¹, Dominique Petit¹, Tore Nielsen¹,
Jacques Malo², Gilles Lavigne^{1,3}.

¹ Centre d'étude du sommeil, Hôpital du Sacré-Coeur/ Dept. Psychiatry,
Université de Montréal; ² Dépt. Chest Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur; ³
Faculty of Dentistry, Université de Montréal. Québec, Canada.

Submitted to: The European Respiratory Journal.

Address for correspondence and reprint requests to:

Jacques Y. Montplaisir, MD, PhD, CRCPC
Centre d'étude du sommeil
Hôpital du Sacré-Coeur
5400, Boul. Gouin Ouest
Montréal (Québec)
Canada, H4J 1C5
Phone: (514) 338-2693
Fax: (514) 338-2531
E-mail: montjacq@crhsc.Umontreal.ca

This work was supported by the "Fonds de la Recherche en Santé du Québec"
and the Medical Research Council of Canada.

Running Head: qEEG analysis in OSAS patients

Key words: OSAS - Quantitative EEG analysis - Wakefulness - EEG
topography- Cerebral hypoxemia.

ABSTRACT:

Neuropsychological investigations of patients with obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) have revealed impairments in such basic functions as memory, attention, and executive control. Since executive functions are known to be dependent on the integrity of the frontal lobe, it was hypothesized that OSAS may be associated with hypoxaemic frontal lobe dysfunction.

To test this hypothesis, 21 apnoeic patients and 10 normal controls were studied with quantitative EEG methods during REM sleep, when most apnoeic events occur, and during wakefulness, when cognitive impairments are seen.

In apnoeic patients, EEG slowing in REM sleep was observed over frontal, central and parietal regions while EEG slowing during wakefulness was observed over all cortical regions examined. A positive correlation was found between EEG slowing during wakefulness and oxygen desaturation during the night.

Contrary to our hypothesis, these EEG changes were not localized only to the frontal region. This result may explain the wide range of neuropsychological deficits noted in OSAS patients in addition to their poor performance on tasks of executive functioning.

Key words: OSAS - Quantitative EEG analysis - Wakefulness - EEG topography- Cerebral hypoxaemia

Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) is a condition characterized by repetitive cessation of breathing during sleep due to obstruction of the upper airway. Nocturnal manifestations of OSAS include periodic snoring, sleep fragmentation, nocturnal hypoxaemia and cardiac arrhythmia which may lead to sudden death during sleep (1). During the day, OSAS patients complain of excessive daytime sleepiness (EDS) and decreased cognitive performance (1-8).

There are disagreements in the literature concerning the factors responsible for cognitive deficits observed in OSAS. Both daytime sleepiness and nocturnal hypoxaemia have been found to contribute to these deficits. Decreased cognitive performance was first attributed to daytime somnolence resulting from disrupted nocturnal sleep (9,10), although several studies have since shown that nocturnal hypoxaemia is also an important contributing factor (3, 11-14). Studies of patients with various degrees of EDS and hypoxaemia suggest that deficits in executive and psychomotor tests are more closely associated with the severity of hypoxaemia, while attention and memory deficits are more strongly related to vigilance impairment (8, 14).

” Executive ” functions including planning, programming regulation and verification of goal-directed behaviour, are known to be dependent on the integrity of the frontal lobe (15). Thus, it was hypothesized that OSAS may be associated with hypoxaemic frontal lobe dysfunction (8). We used quantitative EEG analysis (qEEG) to assess potential dysfunction of frontal lobe function in OSAS patients. The qEEG has been found to be useful in the classification of vascular and degenerative dementia (16, 17,18,19,20).

The first hypothesis of the present study was that OSAS patients would show EEG slowing preferentially in frontal regions, not only during REM sleep, when most apnoeic events occur, but also during wakefulness when cognitive impairments are seen. The second hypothesis was that EEG slowing in the frontal region would be correlated with nocturnal hypoxaemia (time in minutes spent with SaO₂ under 90%).

METHODS:

Subjects:

21 patients **with OSAS**, 19 males and 2 females, aged 34 to 57 years (mean \pm SD= 44.1 yrs \pm 6.6) were studied. Inclusion criteria for this group were an apnoea-hypopnoea index (AHI) greater than 10 per hour of sleep, and a minimum oxygen saturation below 80%. Ten normal subjects, 9 males and 1 female, aged 36 to 55 years (mean \pm SD= 44.2 yrs \pm 6.1) served as a control group. They had no clinical evidence of snoring or sleep apnoea and no complaint of excessive daytime sleepiness. They all had an AHI less than 5 per hour of sleep, a micro-arousal index less than 10 per hour of sleep, and a mean sleep latency on the multiple sleep latency test (MSLT) greater than 10 minutes. Normal subjects were recruited by advertising in local newspapers and they were paid for their participation. Normal subjects were matched for age and education but not for body mass index since it was virtually impossible to find obese normal controls who did not snore or have sleep apnoeas.

Exclusion criteria for both groups were a history of cerebral insult of any etiology, a history of other sleep disorders or pulmonary diseases, the presence of a neurological or psychiatric condition, a history of excessive alcohol consumption or drug abuse, and the use of any medication known to influence sleep, EEG or respiratory function in the month prior to entering the study. Informed consent was obtained from every subject who participated.

Experimental procedures:

1- Polygraphic recordings:

All subjects were monitored for 36 hours in the sleep laboratory including two consecutive nights and the MSLT during the intervening day. The first night was for adaptation to the sleep laboratory conditions and only data obtained during the second night were analyzed. A thoraco-abdominal plethysmograph and oral and nasal thermistors were used to monitor respiration. SaO₂ during sleep was measured continuously at 2-s intervals by a transcutaneous finger pulse oximeter. Sleep was recorded and scored according to the method of Rechtschaffen and Kales (21). Sleep latency was defined as the time from lights out to the occurrence of one consecutive minute of stage 1 sleep or one epoch of any other sleep stage. REM efficiency represents the percentage of time spent in REM sleep over the total duration of REM sleep period defined as two consecutive epochs of REM sleep separated by more than 15 minutes. Micro-arousals were also scored; they were defined as abrupt shifts in EEG frequency which may include theta, alpha and/or frequencies greater

than 16 Hz, but not spindles (22). Electromyography from right and left anterior tibialis muscles was recorded to score periodic leg movements during sleep (PLMS). Movements of 0.5 to 5 s in duration, separated by intervals of 4 to 90s and occurring in series of four consecutive movements, were scored as PLMS (23).

Several respiratory parameters were measured. An apnoea was defined as total cessation of airflow lasting for at least 10 seconds (24). An hypopnoea was defined as a reduction in airflow of at least 50 % from baseline, lasting at least ten seconds, measured by thermistors at the nose and mouth (25). The AHI was defined as the number of apnoeas and hypopnoeas per hour of sleep. Hypoxaemia severity was estimated by the mean duration of respiratory events (apnoeas and hypopnoeas), the minimal SaO₂ value recorded during sleep, and the sleep time spent in minutes both with SaO₂ < 80% and < 90%.

Daytime sleepiness was assessed by the MSLT (26). The mean sleep latency for five naps scheduled at 2-hour intervals starting at 10:00 am was calculated and used as an index of sleepiness. Each nap was terminated at sleep onset or after 20 minutes if the subject did not fall asleep.

2- EEG recordings and analyses

EEG electrodes were positioned according to the International 10-20 System (27-23). Recordings were obtained from the following leads: Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, O1, O2, T3, T4, T5, T6, in reference to linked ears. EEG signals were recorded on a 24-channel Grass Model 12-32 polygraph

(bandpass, 0.3-100 Hz). EEG signals were digitized at a rate of 256 Hz and filtered with a digital filter (cutoff frequency 64 Hz). Every second data point was saved on disk (128 Hz).

For approximately 10 minutes starting at 7:00 AM on the second morning, samples of the awake EEG were recorded while subjects were lying in bed with eyes closed. To prevent drowsiness, they were asked to open their eyes every minute or when a signal of sleepiness appeared on the tracing (e.g., slow rolling eye movements). Artifact-free 4 s sections were selected for a total sample size of 96 seconds. REM sleep EEG samples were selected from artifact-free EEG sections positioned between two bursts of rapid eye movements. These samples were all selected during apnoeic pauses since in most OSAS patients it was virtually impossible to sample REM sleep EEG without apnoeic events. The EEG was sampled in the middle of the apnoeas and special care was taken to avoid EEG changes associated with arousals that occurred toward the end of the apnoeic episodes. As for wakefulness, the total sample size of REM sleep EEG was 96 seconds. Power spectral analyses were performed using a commercial software package (28) which calculates the fast Fourier Transform on 4 s mini-epochs with a resolution of 0.25 Hz and a cosine window smoothing. Four frequency bands were defined as: delta (0.75-3.75 Hz), theta (4.00-7.75 Hz), alpha (8.00-12.75 Hz), and beta (13.00-20.25 Hz). The ratio of slow frequencies (delta + theta: DT) to fast frequencies (alpha + beta: AB) was selected as a global index of EEG slowing (i.e., DT/AB) during both states (16). Changes in the DT/AB ratio could reflect EEG slowing due to

an increase in slow frequencies, a decrease in fast frequencies, or both. The absolute power in each frequency band was also calculated.

Statistical analyses

Tests of normality were performed on EEG indices. Student t-tests were used for between-group comparisons of variables with normal distributions (with pooled variance or separate variance estimates depending on the results of homogeneity tests), otherwise the non parametric equivalent, the Mann-Whitney U test, was used. Relationships between respiratory (time with SaO₂ <90%), polygraphic (mean sleep latency during the MSLT, number of micro-arousals, percentage of REM sleep efficiency) and qEEG (DT/AB ratio for all regions pooled and for the frontal region only) variables were measured with Pearson product-moment correlations for apnoeics patients only (n=21).

RESULTS

Demographic, respiratory and polysomnographic variables

There was no age difference between groups. However, they clearly differed in body mass index and all sleep-state respiratory variables (Table 1). As shown in Table 2, apnoeic patients had lower percentages of slow wave and REM sleep, a lower REM sleep efficiency, a higher percentage of stage 1 sleep, and higher micro-arousal and PLMS indices than did control subjects. Apnoeic patients were also sleepier during the daytime as measured by the MSLT. Total sleep time, percentage of stage 2 sleep and sleep efficiency were comparable in both groups.

Spectral analyses

Compared to normal controls, apnoeic patients showed EEG slowing (i.e., a higher $(D+T)/(A+B)$ ratio) during REM sleep and during wakefulness for all regions pooled ($p < 0.05$ for REM sleep and $p < 0.01$ for wakefulness; Table 3). Figure 1 shows between-group comparisons for each of the 5 regions studied during REM sleep (Figure 1A) and during wakefulness (Figure 1B). The DT/AB ratio for each of the five regions represents the mean of several EEG leads: Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8 for the frontal region, C3, C4 for the central region, P3, P4 for the parietal region, O1, O2 for the occipital region and T3, T4, T5, T6 for the temporal region.

The EEG slowing observed during REM sleep was significant for the frontal region (Figure 1A). During wakefulness, EEG activity in all five regions was significantly slower in the apnoeic group (Figure 1B).

Figure 2 shows the breakdown of the REM sleep EEG slowing ratio into individual frequency bands by region for the OSAS and control groups. Absolute delta power was significantly greater in the frontal region for OSAS patients ($p = 0.01$). Absolute alpha and beta power were lower for OSAS patients although these were not significant.

In wakefulness absolute delta power was significantly greater in the frontal region only for OSAS patients ($p = 0.02$) although absolute delta power was non significantly higher in all other regions (Figure 3). Absolute theta power was greater in all regions but the difference was significant only for the

frontal region ($p=0.03$). A small non-significant decrease of absolute alpha power in the occipital region and a small non-significant increase in absolute beta power in the frontal region were also seen during wakefulness for OSAS patients.

Since there was no between-group difference in total EEG power (mean \pm SD = $222.61 \pm 47.67\mu V^2$ vs. $239.88 \pm 61.29\mu V^2$ for the controls and the apnoeic subjects respectively during wakefulness; $172.03 \pm 27.68\mu V^2$ vs. $177.32 \pm 28.94\mu V^2$ for the controls and the apnoeic subjects respectively during REM sleep), the observed changes in absolute activity in the apnoeic group is not attributable to morphological differences such as bone density, bone thickness, head size or brain volume.

Correlation between qEEG, nocturnal hypoxaemia and daytime somnolence.

A positive correlation was found between the DT/AB ratio (all regions) during wakefulness and nocturnal hypoxaemia i.e., time with $SaO_2 < 90\%$, ($r=.45$; $p=.043$). Because of the large number of correlations (16) we can not exclude the possibility that the result observed was due to a statistical artefact. This ratio however, did not correlate with mean sleep latency during the MSLT ($r=-.21$; $p=.35$).

For REM sleep, no correlation was found between the DT/AB ratio and the time spent with $\text{SaO}_2 < 90\%$ ($r=.02$, $p=.92$) or between the ratio and mean sleep latency during the MSLT measured the following day ($r =-.21$, $p=.36$).

DISCUSSION

1. Nocturnal sleep disruption in OSAS.

The results of the present study are in agreement with a large literature showing nocturnal sleep disruption and excessive daytime sleepiness in OSAS patients. Patients in the present study were severely affected: they were characterized by a mean apnoea-hypopnoea index of 62.9 and a mean time spent with nocturnal $\text{SaO}_2 < 90\%$ of 216.9 minutes. Severity of OSAS should be evaluated carefully when comparing results of neuropsychological or electrophysiological impairments in apnoeic patients.

2. Slowing of the REM sleep EEG in patients with OSAS.

During REM sleep we found EEG slowing in the anterior regions in patients with OSAS. To our knowledge, this is the first study comparing qEEG of OSAS patients and normal control subjects during REM sleep and during wakefulness. One study (29) of four apnoeic patients and three normal controls found a decrease in activity in the theta, alpha and beta bands (the delta band is not mentioned) during stage 2 sleep with apnoeas relative to stage 2 sleep without apnoeas. However, no measurements were made in REM sleep or during

wakefulness, only topographical brain maps were presented, exact absolute and relative power values were not reported, and no statistical comparisons were provided.

Our results suggest that the REM sleep EEG of apnoeics is characterized by an increased slow to fast activity ratio, which is mostly due to an increase in delta activity in the frontal regions. Slow EEG activity has often been construed as a sign of arousal in the context of obstructive apnoea. Bursts of delta activity occurring at the end of the apnoeas or upon the resumption of breathing especially during non REM sleep were noted in a previous study (30). Our finding of an increase in delta power (during REM sleep) is probably not a manifestation of EEG arousal since the EEG was never sampled toward the end of the apnoeic episode. Since the REM sleep EEG was analyzed for apnoeic episodes in OSAS patients and for non-apnoeic episodes in normal controls, one may question whether movement artifacts may have contributed to the increase in slow frequencies noted in apnoeic patients. Indeed, respiratory efforts by apnoeic patients may have generated undetected body movements which in turn may have influenced EEG recordings. This possibility cannot be completely ruled out. However, REM sleep EEG was also sampled outside apnoea episodes in three patients and the results showed an increase in the DT/AB ratio (1.49 ± 0.19) similar to that seen in REM sleep EEG during apnoeas (1.59 ± 0.27). No correlation was found between REM sleep EEG slowing and degree of oxygen desaturation (time with $\text{SaO}_2 < 90\%$). These results indicate that EEG slowing in REM sleep is not the direct consequence of

a transient desaturation taking place during the apnoeic event itself. This is in agreement with the results of Svanborg and Guilleminault who did not find a progressive increase in delta activity in the course of apnoeas occurring in REM sleep (31).

These results suggest that EEG slowing is rather due to a persistent change in the REM sleep EEG pattern. The large number of apnoeas accompanied by severe oxygen desaturation may have induced a persistent state of brain dysfunction independent of any individual respiratory event. Further studies should verify if the EEG slowing during REM sleep is alleviated by treatment of apnoeas with nasal CPAP.

2. EEG slowing during wakefulness.

To our knowledge, the present study shows for the first time a slowing of the EEG during wakefulness in OSAS patients. These EEG changes were positively correlated with the degree of oxygen desaturation during the previous night.

Although it may be that EEG slowing during wakefulness results from increased sleepiness, several observations make this interpretation unlikely. First, patients were carefully monitored and instructed to maintain a high level of vigilance during EEG collection in the waking state. Indeed, no polygraphic signs of sleepiness, such as slow rolling eye movements, were seen on the tracings. Second, no correlations were found between qEEG variables and mean

sleep latency during the MSLT. Third, distinct patterns of EEG slowing are found in normal drowsy subjects and in patients with OSAS. Broughton and Hasan (32) reported that in many subjects the first EEG sign of drowsiness was the presence of a slower alpha frequency in frontal and central areas, falling off in the parietal region and of low amplitude or absent altogether in the occipital region. They also noted increased theta activity which was usually centrally distributed. In the present study, apnoeic patients did not present this drowsy EEG pattern: delta and theta activity was increased over the frontal region and alpha activity was not significantly decreased in the occipital region.

Other observations suggest that nocturnal hypoxaemia may play a role in slowing of the EEG during wakefulness. For example, waking EEG patterns of apnoeic patients have many similarities with EEG changes in normal subjects under hypobaric hypoxia (33) where increased slow activity, and decreased alpha and beta activities are observed. The significant correlation found in the present study between EEG changes during wakefulness and the degree of nocturnal oxygen desaturation further supports the hypothesis that nocturnal hypoxaemia rather than sleepiness is the primary factor involved in EEG slowing during wakefulness in OSAS.

Contrary to our hypothesis, the EEG changes seen in the present study were not localised only to the frontal region. This result may help to explain the wide range of neuropsychological deficits noted in OSAS patients and not only their poor performance on executive function tasks. Further studies should

investigate correlations between qEEG changes in various brain regions and specific neuropsychological deficits in OSAS patients. Re-assessment of patients after treatment with nasal CPAP would also help to determine whether EEG slowing is the consequence of anoxic brain dysfunction or a sign of possible irreversible brain damage.

REFERENCES

1. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, and Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine, Philadelphia, Saunders 1989; 552-558.
2. Findley L, Barth JT, Powers DC, Wilhoit SC, Boyd DG, Scrat PM. Cognitive impairment in patients with sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest* 1986; 90:686-690.
3. Greenberg GD, Watson RK, Deptula D. Neuropsychological dysfunction in sleep apnea. *Sleep* 1987; 10: 254-262.
4. Kischinovsky G, Jennum P, Mortenssen EL, Wildschiodtz G. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Research* 1987; 16: 370.
5. Norman SE, Bonnie EL, Cohn MA. Neuropsychological correlates of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Res* 1986; 15: 95.
6. Sloan K, Craft S, Walsh JK. Neuropsychological function in obstructive sleep apnea with and without hypoxemia. *Sleep Res* 1989; 18: 304.
7. Watson R, Greenberg G, Deptula D. Neuropsychological deficits in sleep apnea. *Sleep Res* 1985; 14: 136.
8. Bédard MA, Montplaisir J, Richer F, Rouleau I, Malo J. Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991b; 13: 950-964.

9. Dement WC, Carskadon MA, Richardson G. Excessive daytime sleepiness in sleep apnea syndrome. In: Guilleminault C and Dement WC, editors. Sleep apnea syndrome. New York: Alan R. Liss 1978; 23-46.
10. Telakivi T, Kajaste S, Partinen M, Koskenvuo M, Salmi T, Kaprio J. Cognitive function in middle-aged snorers and controls: Role of excessive daytime somnolence and sleep related hypoxic events. *Sleep* 1988; 11: 454-462.
11. Berry DTR, Webb WB, Block AJ, Bauer RM, Switzer DA. Nocturnal hypoxemia and neuropsychological variables. *J Clin Exp Neuropsychol* 1986; 8: 229-238.
12. Bédard MA, Montplaisir J, Malo J, Richer F. Sleep disruption and nocturnal hypoxemia as determinants of vigilance impairment in sleep apnea syndrome. *Chest* 1991; 100: 367-70.
13. Naegelé B, Thouvard V, Pépin JL, Lévy P, Bonnet C, Perret JE, Pellat J, Feuerstein C. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep* 1995; 18: 43-52.
14. Bliwise DL. Sleep apnea and cognitive function: where do we stand now? *Sleep* 1993; 16: S72-S73.
15. Lezak MD. Neuropsychological assessment. 2nd edition. New York. Oxford University Press. 1983
16. Petit D, Lorrain D, Gauthier S, Montplaisir J. Regional spectral analysis of the REM sleep EEG in mild to moderate Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1992; 14: 141-145.

17. Petit D, Montplaisir J, Lorrain D, Gauthier S. Spectral analysis of the rapid eye movement sleep electroencephalogram in right and left temporal regions: a biological marker of Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1992; 32: 172-176.
18. Szeliés B, Mielke R, Herholz K, Heiss WD. Quantitative topographical EEG compared to FDG PET for classification of vascular and degenerative dementia. *Electroencephalography and clinical neurophysiology.* 1994; 91:131-139.
19. Helkala EL, Hänninen T, Könönen M, Hartikainen P, Partanen J, Partanen K, Vainio P, Hallikainen M, Laakso MP, Soininen H, Riekkinen P Sr. Slow-wave activity in the spectral analysis of the electroencephalogram and volumes of hippocampus in subgroups of Alzheimer's disease patients. *Behavioral Neuroscience.* 1996; 6: 1235-1243.
20. Cohen LA, Chi D, Snyder AZ, Storandt M. Replication of a study of frequency analysis of the resting awake EEG in mild probable Alzheimer's disease. *Electroencephalography and clinical neurophysiology.* 1990; 75: 148-154.
21. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain Information Service/Brain Research Institute: Los Angeles 1968.
22. Task Force. A preliminary report from the sleep disorders atlas task force of the American Sleep Disorders Association: EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 1992; 15: 174-184.

23. Coleman RM. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: C Guilleminault editor. *Sleeping and waking disorders: indications and techniques*. Menlo Park, Addison Wesley 1982 ; 265-95.
24. Guilleminault C, Dement WC. Sleep apnea syndromes and related sleep disorders. In: Williams RL and Karacan I, editors. *Sleep disorders: diagnosis and treatment*. New York: Wiley 1978.
25. Gould GA, Whyte KF, Rhind GB. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 295-300.
26. Mitler MM. The multiple sleep latency test as an evaluation for excessive somnolence. In: C. Guilleminault, editor. *Sleep and waking disorders: indications and techniques*. Menlo Park, California. Addison Wesley 1982; 145-153.
27. Jasper HH. The ten-twenty system of the international Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958; 10: 371-375.
28. Stellate Système Enreg. Rhythm 7.1. Montréal 1991.
29. Walsleben JA, O'Malley EB, Bonnet K, Norman RG, Rapoport DM. The utility of topographic EEG mapping in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1993; 16: 76-8.
30. Krieger J, Kurtz D. EEG changes before and after apnea. In: Guilleminault C and Dement WC, editors. *Sleep apnea syndrome*. New York: Alan R. Liss 1978; 161-176.

31. Svanborg, E, Guilleminault C. EEG frequency changes during sleep apneas. *Sleep* 1996; 19: 248-254.
32. Broughton R, Hasan J. Quantitative topographic electroencephalographic mapping during drowsiness and sleep onset. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12: 372-386.
33. Kraaier V, Van Huffelen AC, Wieneke GH. Quantitative EEG changes due to hypobaric hypoxia in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 69: 303-312.

Table 1: Sociodemographic and respiratory variables for apnoeic patients and controls

	Controls mean (SD)	Apnoeics mean (SD)	p-value
<u>Sociodemographic features</u>			
- Sex	1 F/9 M	2F/19M	
- Age	44.2(6.1)	44.1(6.6)	0.98
- Body mass index	26.1(3.8)	40.7(6.0)	0.0000001(a)
<u>Respiratory variables</u>			
- Minimal SaO ₂ value (%)	87.7(4.6)	61.4(12.9)	0.0000001(b)
- Time with SaO ₂ < 80% (min)	0.0	52.2(76.4)	0.000002(c)
- Time with SaO ₂ < 90% (min)	0.7(1.5)	216.9(181.6)	0.000009(c)
- Sleep apnoea-hypopnoea index (/h)	0.6(0.6)	62.9(26.1)	0.0000001(b)
- Mean duration of apnoea (sec.)	0	22.9(4.7)	0.0000001(b)

a= t-test for pooled variances, b= t-test for separate variances, c= Mann-Whitney

Table 2 : Polysomnographic variables for apnoeic patients and controls.

	Controls	Apnoeics	p-value
	mean (SD)	mean (SD)	
<u>Polysomnographic variables</u>			
- Total sleep time (min)	419.9 (53.4)	416.7 (45.0)	0.86
- % Stage 1 sleep	11.0 (3.5)	19.7 (9.8)	0.007(b)
- % Stage 2 sleep	60.2 (7.1)	63.8 (8.0)	0.16
- % SWS	7.5 (6.6)	2.7 (3.3)	0.04(b)
- % REM sleep	21.2 (2.5)	14.2 (4.7)	0.0001(b)
- Micro-arousal index (/h)	6.7 (1.9)	37.2 (22.1)	0.000009(b)
- PLMS index (/h)	0.7 (0.3)	34.2 (30.0)	0.0006(b)
- Sleep efficiency (%)	85.8 (6.4)	88.1 (6.3)	0.36 (a)
- REM efficiency (%)	84.6 (7.2)	59.5 (24.3)	0.0001(b)
<u>MSLT</u>			
- mean latency (min)	13.1(2.5)	4.5(2.3)	0.0000001(a)

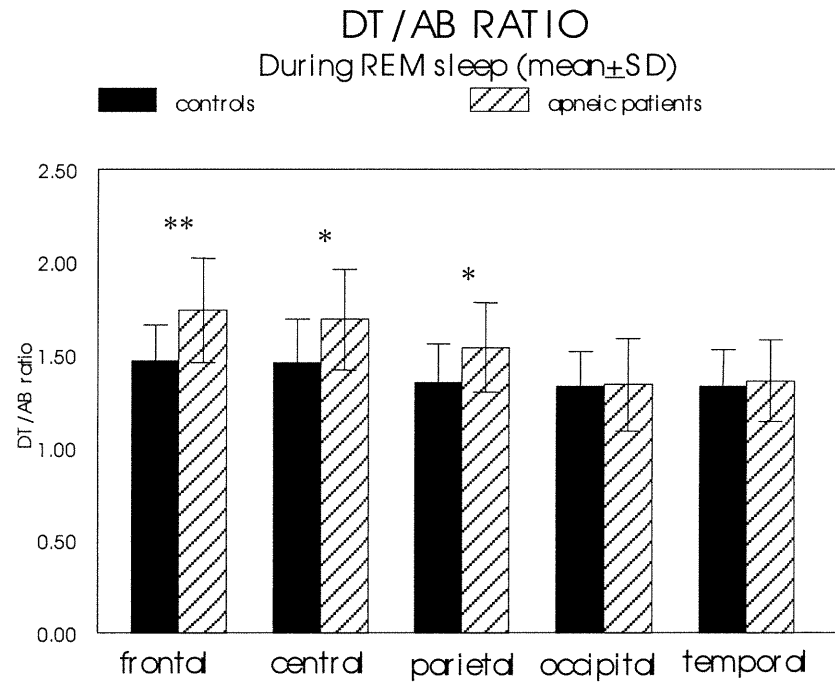
a= t-test for pooled variances, b= Mann-Whitney

Table 3: Between-groups comparisons for EEG slowing ratio, (Delta+Theta)/(Alpha+Beta), and dominant posterior frequency.

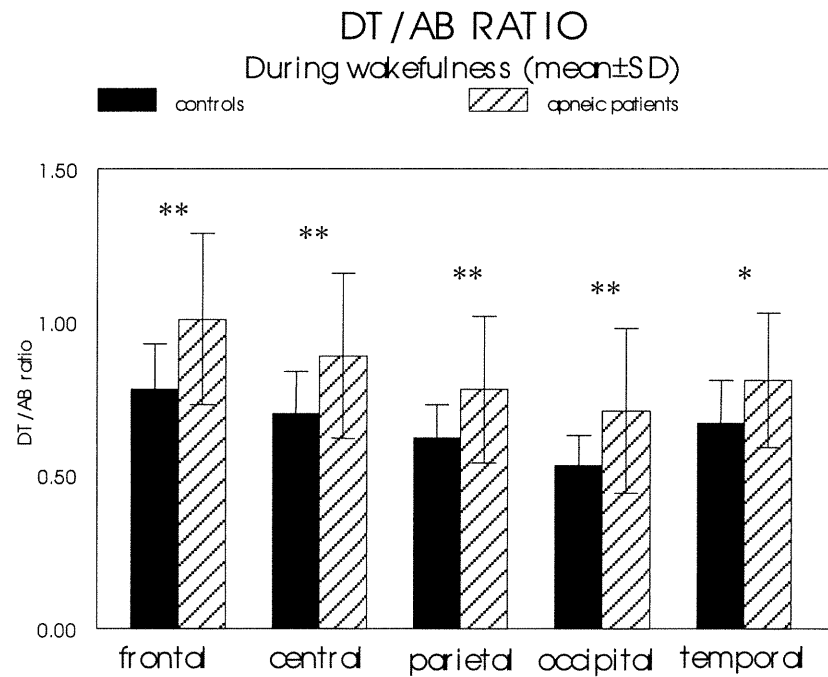
	Controls	Apnoeics	p-value
	mean (SD)	mean (SD)	
<u>Wakefulness qEEG</u>			
DT/AB ratio	0.70 (0.12)	0.89 (0.27)	0.009 (a)
<u>REM sleep qEEG</u>			
DT/AB ratio	1.40 (0.19)	1.59 (0.25)	0.05(a)

a= t-test for pooled variances.

Figure 1: Slow (Delta + Theta) to fast (Alpha + Beta) activity ratio in patients with sleep apnea syndrome compared with normal controls.



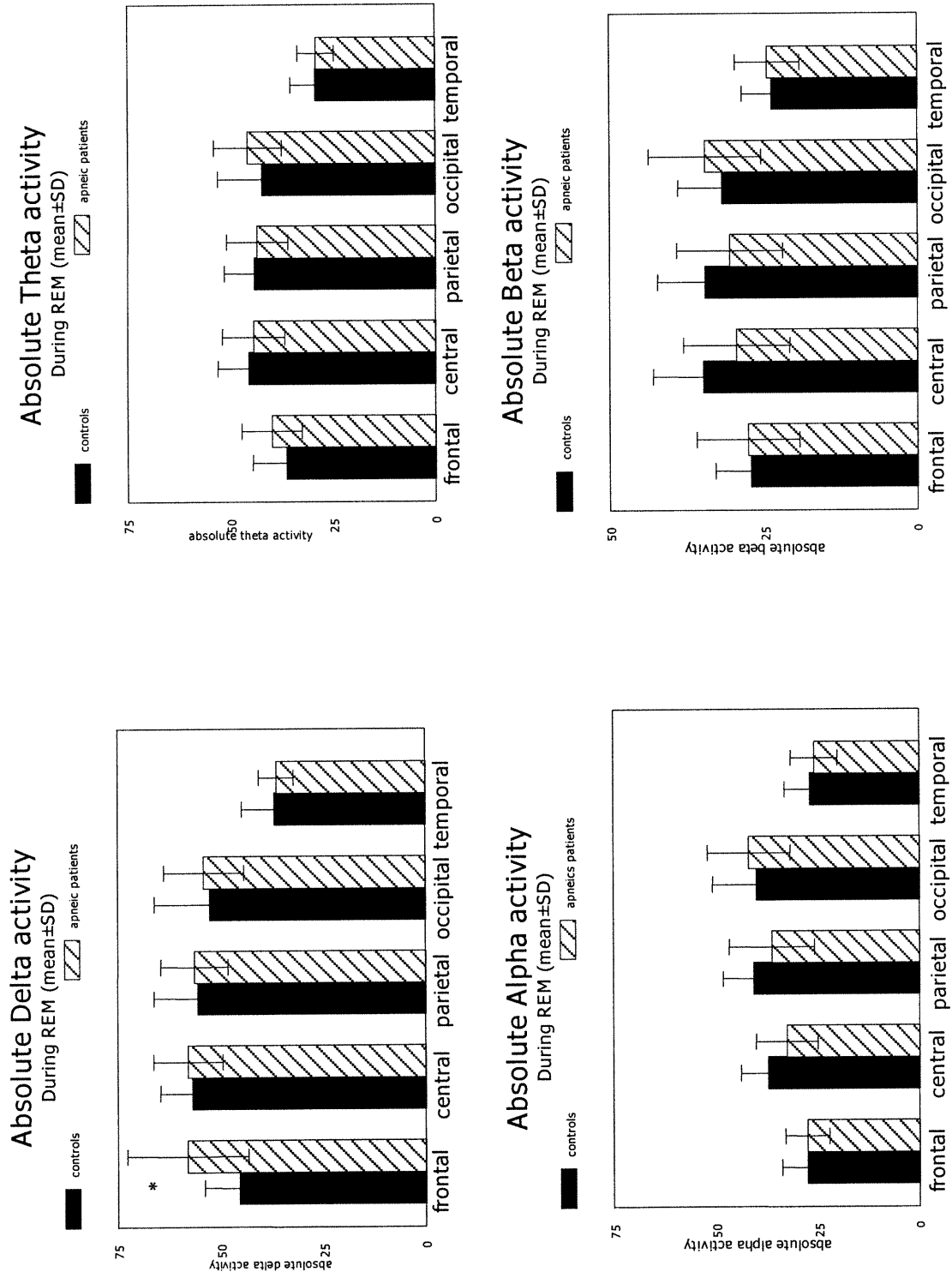
A:



B:

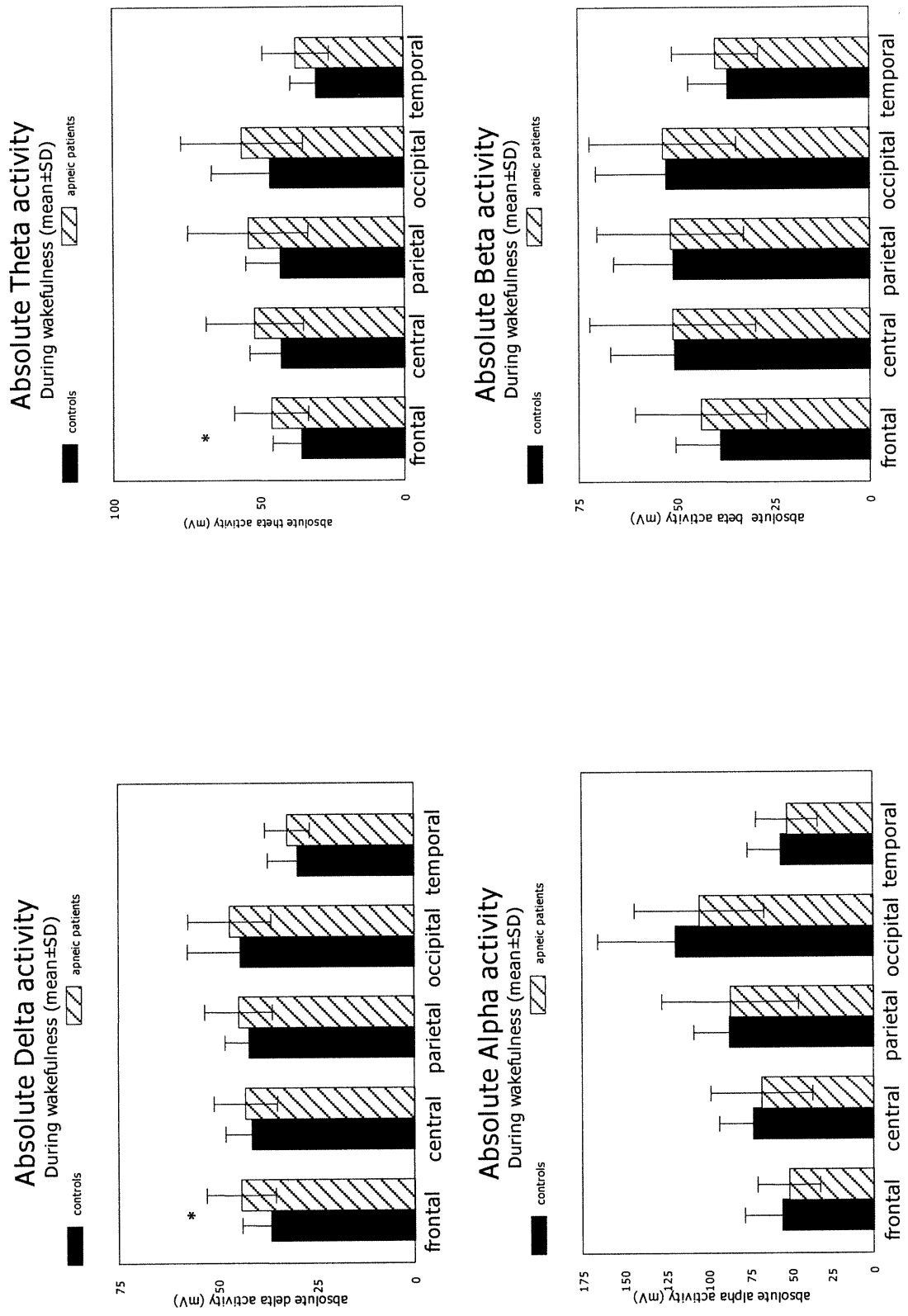
Student t-test: * ≤ 0.05 ; ** ≤ 0.01 .

Figure 2: Absolute activity in the four bands in the five regions for the two groups during REM sleep.



Student t-test: * ≤ 0.01 .

Figure 3: : Absolute activity in the four bands in the five regions for the two groups during wakefulness.



DEUXIÈME ARTICLE

DAYTIME SLEEPINESS AND EEG SPECTRAL ANALYSIS IN APNEIC PATIENTS BEFORE AND AFTER TREATMENT WITH CPAP

Florence Morisson^{1,3}, Anne Décary¹, Dominique Petit¹, Gilles Lavigne^{1,3},
Jacques Malo², Jacques Montplaisir¹.

¹ Centre d'étude du sommeil, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal/ Dept. Psychiatry, Université de Montréal; ² Dept. Chest Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur; ³ Faculty of Dentistry, Université de Montréal. Québec, Canada.

Article publié:
CHEST ; 119, 6 : 45-52, january 2001.

**DAYTIME SLEEPINESS AND EEG SPECTRAL ANALYSIS
IN APNEIC PATIENTS BEFORE AND AFTER
TREATMENT WITH CPAP**

Florence Morisson^{1,3}, Anne Décary¹, Dominique Petit¹, Gilles Lavigne^{1,3},
Jacques Malo², Jacques Montplaisir¹.

¹ Centre d'étude du sommeil, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal/ Dept. Psychiatry, Université de Montréal; ² Dept. Chest Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur; ³ Faculty of Dentistry, Université de Montréal. Québec, Canada.

Chest

Address for correspondence and reprint requests to:

Jacques Y. Montplaisir, MD, PhD, CRCPC
Centre d'étude du sommeil
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
5400, Boul. Gouin Ouest
Montréal (Québec)
Canada, H4J 1C5
Phone: (514) 338-2693
Fax: (514) 338-2531
E-mail: J-Montplaisir@crhsc.Umontreal.ca

This work was supported by the « Fonds de la Recherche en Santé du Québec » and the Medical Research Council of Canada.

Running Head: qEEG in treated OSAS patients

Key words: OSAS - Quantitative EEG - Wakefulness - EEG topography-
Cerebral hypoxemia - REM sleep- CPAP- Daytime sleepiness

ABSTRACT:

BACKGROUND: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is characterized by recurrent apneas during sleep, resulting in repetitive hypoxemic episodes and interruptions of the normal sleep pattern. A previous study showed EEG slowing during REM sleep and wakefulness in untreated OSAS patients.

STRUDY AND OBJECTIVES: To determine whether EEG slowing is reversible with CPAP treatment and to verify whether the persistence of excessive daytime sleepiness (EDS) is correlated with residual slowing of the EEG.

PATIENTS: Ten normal subjects, 9 men and 1 woman, and fourteen moderate to severe OSAS patients (13 men and 1 woman), were studied before and after 6 months of treatment with continuous positive airway pressure (CPAP).

RESULTS: Untreated OSAS patients showed EEG slowing (higher slow to fast activity ratio) in frontal and central regions during both wakefulness and during REM sleep compared to normal controls. This EEG slowing was found to be independent of time spent with SaO₂ under 90%, severity of OSAS or mean sleep latency on the Multiple Sleep Latency Test (MSLT). CPAP treatment was found to correct the EEG slowing for both REM sleep and wakefulness. Daytime sleepiness also greatly improved with treatment but some degree of somnolence remained.

CONCLUSION: CPAP treatment was found to correct the EEG slowing that was observed in untreated OSAS patients. Persistent EDS may be related to

persistent obesity after CPAP treatment.

INTRODUCTION

The obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a condition characterized by repetitive cessations of breathing during sleep due to the obstruction of upper airways. Clinical features of OSAS include snoring, sleep disruption, nocturnal hypoxemia and, in severe cases, cardiovascular complications (1). However, one of the most common complaints of OSAS patients is their inability to stay awake during the day, at rest or when performing tasks (2). Impairment of cognitive functions, such as deficits in memory, attention and visuoconstructive abilities, have also been documented (3,4,5). Results obtained in our laboratory (5, 6) revealed that reductions in performance on these executive and psychomotor tasks were associated with the severity of hypoxemia, while attention and memory deficits were related to EDS. "Executive" functions including planning, programming, regulation and verification of goal-directed behaviors, are known to be dependent on the integrity of the frontal lobe (7). Thus, it was hypothesized that OSAS may create an hypoxemic frontal lobe dysfunction (6). Moreover, previous studies have demonstrated reduced total cerebral blood flow in patients with OSAS (8, 9, 10). Apnea-induced hypoxemia, combined with reduced cerebral perfusion may predispose to nocturnal cerebral ischemia in patients with OSAS.

We recently performed EEG spectral analysis in untreated OSAS patients (11) and found EEG slowing (higher delta+theta/alpha+beta ratio) during apneic pauses over frontal, central and parietal regions in REM sleep while

EEG slowing during wakefulness was observed over all cortical regions studied. A positive correlation was found between EEG slowing during wakefulness and oxygen desaturation during the previous night.

Several treatments have been proposed for OSAS, and nasally applied CPAP is probably the most effective. Daytime sleepiness improves following treatment with CPAP (12, 13, 14) along with improvement of sleep quality (15). However, CPAP does not completely restore normal vigilance. Some degree of EDS persists as shown by shorter than normal latencies on the multiple sleep latency test (MSLT) (16, 17). Moreover, the persistence of some neuropsychological deficits especially in executive functions, after treatment with CPAP (16, 17, 18, 19, 20) raises the possibility that nocturnal hypoxemia may cause irreversible anoxic brain damage in severe OSAS.

The aim of the present study was to perform quantitative EEG analysis (qEEG) before and after treatment with CPAP to see whether EEG abnormalities observed before treatment in these patients are reversible and to see whether the persistence of EDS after treatment is correlated with abnormal qEEG values.

METHODS:

Subjects:

Fourteen subjects (13 men and 1 woman), aged 34 to 58 years (mean \pm SD = 45.0 ± 6.4), with moderate to severe OSAS, were studied before and after 6 to 9 months of treatment with CPAP. Inclusion criteria were the presence of an apnea-hypopnea index (AHI) greater than 10 per hour of sleep, and a minimum oxygen saturation below 80%. Ten normal subjects, 9 men and 1 woman, aged 36 to 55 years (mean \pm SD = $44.2 \text{ yrs} \pm 6.1$) served as a control group. They had no clinical evidence of snoring or sleep apneas and no complaint of EDS. They all had an AHI lower than 5 per hour of sleep, a micro-arousal index lower than 10 per hour of sleep, and a mean sleep latency on the MSLT greater than 10 minutes. Normal subjects were recruited by advertising in local newspapers and they were paid for their participation. Informed consent was obtained from all subjects and the study was approved by the University-Hospital ethics committee.

Exclusion criteria for both groups were a history of cerebral insult of any etiology, a history of other sleep disorders or pulmonary diseases, the presence of a neurological or psychiatric condition, a history of excessive alcohol consumption or drug abuse, and the use of any medication known to influence sleep, EEG or respiratory functions in the month prior to entering the study. In addition, none of the patients were smokers and none of the patients had any consumption of alcohol or caffeinated beverages in the sleep laboratory or for 24 hours prior to the sleep recording.

Experimental procedures:**1- Polygraphic recordings:**

All subjects were monitored for 36 hours in the sleep laboratory including two consecutive nights and the MSLT during the intervening day. The first night was for adaptation to the sleep laboratory conditions and only data obtained during the second night were used. However, the first night was analysed and was found to be both normal and similar among the 3 groups. Sleep was recorded and scored according to the method of Rechtschaffen and Kales (21). Micro-arousals were also scored; they were defined as abrupt shifts in EEG frequency which may include theta, alpha and/or frequencies greater than 16 Hz but not spindles (22). Electromyography from right and left anterior tibialis muscles was recorded to score periodic leg movements during sleep (PLMS). Movements of 0.5 to 5 s in duration, separated by intervals of 4 to 90s and occurring in series of four consecutive movements, were scored as PLMS (23).

A thoraco-abdominal plethysmograph and oral and nasal thermistors were used to monitor respiration. An apnea was defined as a total cessation of airflow lasting at least 10 seconds (24). An hypopnea was defined as a drop in airflow of 50 % from baseline, lasting at least ten seconds (25). The AHI was defined as the number of apneas and hypopneas per hour of sleep. Oxyhemoglobin was continuously recorded by a transcutaneous finger pulse oxymeter. Hypoxemia severity was estimated by the minimum oxygen

saturation (SaO₂) value recorded during sleep, and the sleep time spent with SaO₂ under 90% (sleep time SaO₂<90). Patients were assessed before and after treatment with CPAP. The air pressure for CPAP treatment was considered appropriate if there was either a reduction of AHI to less than five per hour of sleep, a suppression of snoring, an intolerance to a further increase or the occurrence of central apneas.

EDS was assessed by the MSLT (26). The mean sleep latency for five naps, scheduled at 2-hour intervals starting at 10:00 am, was calculated and used as a measure of sleepiness. Each nap recording was interrupted at sleep onset or after 20 minutes if the subject did not fall asleep.

2- EEG recordings and analyses

EEG electrodes were positioned according to the International 10-20 System (27). Recordings were obtained from the following leads: Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, O1, O2 T3, T4, T5, T6, in reference to linked ears. EEG signals were recorded on a 24-channel Grass Model 12-32 polygraph (bandpass: 0.3-100 Hz). EEG signals were digitized at a rate of 256 Hz and filtered with a digital filter (cutoff frequency 64 Hz). Every second data point was saved on disk (128 Hz).

At 7:00 AM the second morning, an awake EEG was recorded for ten minutes while subjects were lying down in bed with eyes closed. To prevent

drowsiness, they were asked to open their eyes every minute or when slow rolling eye movements (sign of sleepiness) were noted. REM sleep EEG samples were selected from artifact-free EEG sections positioned between two bursts of rapid eye movements. Before treatment, samples were selected during apneic pauses since, in most patients, it was virtually impossible to sample REM sleep EEG outside of apneic events. More specifically, EEG was sampled in the middle of sleep apneas and special care was taken to avoid EEG changes associated with arousals that occurred toward the end of the apneic episodes. Artifact-free EEG samples were selected for a total sample size of 96 seconds in each state (wakefulness and REM sleep).

Amplitude spectral analyses were performed using a commercial software package (28) which calculates the Fast Fourier Transform (FFT) on 4-second mini-epochs with a resolution of 0.25 Hz and a cosine window smoothing. To ensure a more Gaussian distribution of qEEG data, amplitude (square root of power) rather than power was selected. Four frequency bands were defined as: delta (0.75-3.75 Hz), theta (4.00-7.75 Hz), alpha (8.00-12.75 Hz), and beta (13.00-20.25 Hz). The absolute and relative activity for each frequency band and the ratio of slow frequencies (delta + theta: DT) over fast frequencies (alpha + beta: AB) (DT/AB ratio) was calculated for all electrodes and for each of five regions: $((Fp1 + Fp2 + F3 + F4 + F7 + F8) \div 6)$ for the frontal regions, $((C3 + C4) \div 2)$ for the central regions, $((P3 + P4) \div 2)$ for the parietal regions, $((O1 + O2) \div 2)$ for the occipital regions and $((T3 + T4 + T5 +$

T6) \div 4) for the temporal regions. The DT/AB ratio has been used previously to describe EEG disturbances in patients with dementia (29) and OSAS (11).

Statistical analyses

Tests of normality were performed on EEG measures. Student t-tests were used to compare controls with OSAS patients before and after treatment (with pooled variance or separate variance estimates depending on the results of homogeneity tests). Otherwise, the non parametric equivalent, the Mann-Whitney U test, was used. Paired t-tests were used for within-group comparisons (OSAS patients before versus after treatment) of variables with a normal distribution, otherwise the non-parametric equivalent, the Wilcoxon paired test, was used.

Relationships between respiratory (AHI and time spent with SaO₂ < 90%, for the entire night and for REM sleep only), polygraphic (PLMS and mean sleep latency on the MSLT) and qEEG variables (DT/AB for all regions and for each region separately) were assessed with Pearson product-moment correlations for apneic patients only (n=14).

RESULTS

Respiratory and polysomnographic variables

Untreated OSAS patients were statistically different from controls for BMI and all sleep-related respiratory variables (minimal SaO₂ value, time spent under 90% of oxygen saturation and AHI) (Table 1).

Between-group differences were also found for polysomnographic variables (Table 2). Apneic patients had lower percentages of slow-wave sleep and REM sleep and a lower REM sleep efficiency (time spent in REM sleep over duration of REM sleep period). They had a higher percentage of stage 1 sleep, a higher micro-arousal index and a higher PLMS index than did control subjects. Apneic patients were also sleepier during the daytime as measured by the MSLT. Total sleep time, percentage of stage 2 sleep and sleep efficiency were similar for the two groups.

Patients reported using nasal CPAP for an average of 6.5 hours per night, but the compliance rate was not measured objectively. CPAP treatment significantly improved respiratory variables during sleep (Table 1). The AHI, the minimal SaO₂ values and the time spent with SaO₂ < 90% all significantly improved after treatment. There were no significant differences between respiratory measures obtained in patients after treatment and those of controls. No statistical change in BMI was noted during this period.

CPAP treatment also improved sleep organization (Table 2). The percentage of stage 1 sleep and the micro-arousal index significantly decreased, while REM sleep efficiency and percentage of REM sleep significantly increased after treatment. These parameters not only improved but returned to normal values after treatment. The percentage of slow-wave sleep remained low after treatment although it was no longer statistically different from the values obtained in controls. The PLMS index significantly decreased after treatment, but it remained elevated compared to controls.

Daytime sleepiness also improved after treatment as shown by the significant increase in the mean sleep latency on the MSLT. However, post-treatment values remained significantly lower than those of controls ($p < 0.01$) (Table 2).

Spectral analyses

Wakefulness

Before treatment

During wakefulness, apneic patients showed EEG slowing (i.e., a higher DT/AB ratio) for all regions pooled ($p < 0.03$; Table 3). Table 3 shows between-group comparisons for the DT/AB ratio for each of the 5 regions studied. Before treatment, apneic patients showed significant EEG slowing in frontal and central regions compared to controls ($p < 0.05$). Absolute activity in each band for the five regions was also studied (Figure 1). Absolute delta activity

was significantly higher in the frontal regions in apneic patients compared to normal controls ($p < 0.05$). No difference was seen between OSAS and control subjects for absolute theta, alpha and beta activity in any of the five regions studied (Figure 1).

After treatment

The DT/AB ratio for all regions pooled decreased significantly in OSAS patients after treatment ($p < 0.006$; Table 3). When each of the 5 regions are considered separately, values for the DT/AB ratio were significantly lower than pretreatment values in the frontal ($p < 0.001$) and central regions (Table 3). However, if the Bonferroni correction for the number of comparisons is applied, only the ratio in the frontal region was significantly improved ($p < 0.02$). After treatment, the DT/AB ratios of apneic patients no longer differed from those of controls in any region (Table 3). Absolute delta and theta activity significantly decreased in all regions studied ($p < 0.01$ in all 5 regions) to attain normal values (Figure 1).

REM sleep

Before treatment:

During REM sleep, OSAS patients had a higher DT/AB ratio compared to control subjects in the frontal ($p < 0.01$) and central ($p < 0.05$) regions only (Table 3). The study of individual frequency bands showed higher absolute delta activity in the frontal region of OSAS patients ($p < 0.05$) compared to

normal controls (Figure 2). Between-group comparisons did not show significant differences for any other region or any other frequency band (Figure 2).

After treatment

The DT/AB ratios for the frontal and central regions studied separately (Table 3) were significantly lower after treatment compared to pretreatment values in OSAS patients ($p < 0.05$; Table 3). Again, if the Bonferroni correction for the number of comparisons is applied, there is no significant improvement in any region.

In OSAS patients, absolute delta activity was significantly lower after treatment in the frontal, central and parietal regions ($p < 0.01$; $p < 0.05$; $p < 0.05$, respectively) to attain normal values similar to those of controls although the between-group differences in pretreatment values of absolute delta activity in the central and parietal region did not reach statistical significance (Figure 2). Between-group comparisons did not show any difference for other regions or other frequency bands.

Correlations between qEEG, daytime somnolence and nocturnal hypoxemia.

Before treatment, no correlation was found between qEEG measured in REM sleep or during wakefulness on one hand, and two measures of respiratory dysfunction (AHI and time spent with $\text{SaO}_2 < 90\%$) on the other hand. Since

qEEG samples were taken in REM sleep, we were interested in verifying the relationship between the AHI in REM sleep only and qEEG measures. There was a positive correlation between the AHI for REM sleep and the pretreatment DT/AB ratio for all regions pooled during wakefulness ($r=-0.61$; $p=0.03$).

No significant correlation was found, for either pre- or post-treatment values, between mean sleep latency on the MSLT and either qEEG measures in wakefulness and REM sleep, AHI or severity of nocturnal hypoxemia.

Since OSAS patients remained somnolent after treatment, the relationship between the MSLT value obtained after treatment and severity of nocturnal hypoxemia before treatment was studied to assess a potentially permanent damage from the initial hypoxemia. No correlation was found ($r = -0.42$; $p = 0.13$).

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first time qEEG analyses are performed during REM sleep and wakefulness in OSAS patients before and after treatment with CPAP.

1- EEG slowing during wakefulness and REM sleep

Results of the present study show that wakefulness EEG of untreated OSAS patients is characterized by a higher slow to fast activity ratio, which is mostly due to higher delta activity in the frontal regions. In a recent study, Saletu and

colleagues (30) performed qEEG analysis in humans under normoxic and hypoxic conditions induced experimentally by inhaling a gas combination. They also found that blood gas changes induce EEG changes including an increase in delta power in all regions studied. They also reported a significant decrease of vigilance under the hypoxic condition. These experiments were conducted during the day, while the subjects were awake. Results of our study show that hypoxia (even when restricted to the sleep period) is also associated with a persistent increase in slow EEG frequencies and EDS, during the daytime.

After treatment, the DT/AB ratio and the absolute activity in the delta band, returned to normal values for both wakefulness and REM sleep (Table 3). These results show that CPAP treatment is not only effective to reverse respiratory impairments during the night but also to normalize EEG pattern during both REM sleep and wakefulness.

One might argue that the pre and post-treatment EEG samples were selected in different conditions (REM sleep with apneas and without apneas). However, it was possible to compare for three untreated patients only, samples of EEG taken outside apneic events and EEG taken during apneas. The EEG values did not differ in the 2 conditions. Therefore, the EEG slowing observed is not a transient effect of the apneic event itself.

The slowing of the EEG noted in untreated OSAS patients may not reflect all neurocognitive deficits observed previously since some neurocognitive

deficits were found to persist after treatment with CPAP (16) whereas the EEG is normalized. Persistent hypoxemic damage after treatment may be located to regions not assessed by quantitative EEG, but rather to sub-cortical regions, such as the basal ganglia, known to be also involved in some neuropsychological abilities, namely the executive functions.

2. Nocturnal sleep disruption and EDS in OSAS.

Our results confirm those reported previously with regard to nocturnal sleep disruption and to the effect of CPAP on sleep organization (12, 31). However, OSAS patients treated with CPAP remained significantly more somnolent than normal controls. These results suggest that residual EDS, as measured by the MSLT, does not result from persistent nocturnal sleep disruption. Residual EDS in OSAS patients does not result either from persistent hypoxemia since minimal SaO₂ value and time spent under 90% no longer differed from control values. Furthermore, residual EDS after treatment is also probably not related to the severity of nocturnal hypoxemia before treatment since no correlation was found between the mean latency on the MSLT after treatment and measures of nocturnal hypoxemia obtained before treatment.

Since no objective measure of CPAP treatment compliance was available in this study, one might argue that low compliance might explain persistent EDS.

However, several other studies have looked at EDS in patients with OSAS treated with CPAP. In these studies (16, 17, 32), compliance was measured objectively and in spite of adequate compliance the presence of persistent EDS was shown.

Another potential contributing factor to persistent EDS could be the presence of PLMS since the PLMS index remained elevated after treatment ($p < 0.03$; Table 2). However, since no correlation was found between mean sleep latency on the MSLT and PLMS indices, persistent PLMS is not likely playing a significant role in residual EDS.

One factor which might explain persistent EDS is the BMI, the only variable which remained significantly elevated in OSAS patients after treatment. Obesity, even in the absence of sleep apnea (33), is frequently associated with subjective complaints of fatigue and EDS (34, 35, 36). We have previously reported a case of severe OSAS who underwent surgical gastric restriction with subsequent normalization of body mass index, nocturnal breathing patterns and levels of nocturnal oxygen saturation (37). Apneas and hypopneas virtually disappeared (AHI: 93.70 before treatment and 1.40 after treatment) and his mean sleep latency on the MSLT normalized. This observation further raises the possibility that persistent sleepiness may be associated with the presence of an increased BMI.

In conclusion, CPAP treatment was found to restore normal respiratory variables during sleep and to normalize sleep organization. Moreover, CPAP treatment was found to correct the EEG slowing that was observed in untreated OSAS patients. Daytime sleepiness also greatly improved with treatment but some degree of somnolence remained. Persistent EDS may be related to persistent obesity after CPAP treatment.

Future studies of OSAS patients with normal BMI may clarify this issue.

Acknowledgment: The authors thank Dr Emilia Sforza for suggesting many improvements to the manuscript.

REFERENCES

- 1 Guilleminault C Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnoea.
In: Kryger MH, Roth T, and Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine, Philadelphia, Saunders 2nd édition 1994; 667-677.
- 2 Bédard MA, Montplaisir J, Malo J, et al. Sleep disruption and nocturnal hypoxemia as determinants of vigilance impairment in sleep apnea syndrome. Chest 1991; 100: 367-70.
- 3 Findley L, Barth JT, Powers DC, et al. Cognitive impairment in patients with sleep apnea and associated hypoxemia. Chest 1986; 90:686-690.
- 4 Greenberg GD, Watson RK, Deptula D Neuropsychological dysfunction in sleep apnea. Sleep 1987; 10: 254-262.
- 5 Bédard, MA, Montplaisir J, Rouleau I, et al. Contributions of nocturnal hypoxemia and daytime sleepiness to neuropsychological deficits in sleep apnea syndrome. In; Horne J, ed. Sleep 1990. Bochum, Germany: Pontenegel Press 1991; 147-77.
- 6 Bédard MA, Montplaisir J, Richer F, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. J. Clin. Exp. Neuropsychol. 1991b; 13: 950-964.
- 7 Lezak MD Neuropsychological assessment. 2nd edition. New York. Oxford University Press.1993.
- 8 Ficker JH, Feistel H, Moller C et al. Changes in regional CNS perfusion in obstructive sleep apnea syndrome: initial SPECT studies with injected nocturnal 99mTc-HMPAO. Pneumologie. 1997; 51(9):926-30.

- 9 Meyer JS, Sakai F, Karacan I et al. Sleep apnea, narcolepsy, and dreaming: regional cerebral hemodynamics. *Annals of neurology*. 1980; 7(5): 479-85.
- 10 Fischer AQ, Chaudhary BA, Taormina MA et al. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest*. 1992; 102(5):1402-6.
- 11 Morisson F, Montplaisir J, Petit D, et al. Spectral analysis of wakefulness and REM sleep EEGs in patients with sleep apnoea syndrome. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 1135-1140.
- 12 Sforza E, Krieger J Daytime sleepiness after long-term continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea syndrome. *J. Neurol. Sci.* 1992; 110: 21-26.
- 13 Meurice JC, Paquereau J, Neau JP, et al. Long-term evolution of daytime somnolence in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome treated by continuous positive airway pressure. *Sleep* 1997; 20 (12): 1162-6.
- 14 Wittig RM, Zorick F, Conway J, et al. Normalization of the MSLT after six weeks of CPAP for sleep apnea syndrome. *Sleep Res* 1986; 15, 185.
- 15 Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, et al. Randomized placebo-controlled crossover trials of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (2): 461-7.
- 16 Bédard MA, Montplaisir J, Malo J et al. Persistent neuropsychological deficits and vigilance impairment in sleep apnea syndrome after treatment

- with continuous positive airway pressure (CPAP). *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 1993; 15(2): 330-341.
- 17 Engleman HM, Chelshire KE, Deary IJ, et al. Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway pressure for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1993; 48 (9): 911-4.
- 18 Kotterba S, Rasche K, Widdig W, et al. Neuropsychological investigations and event-related potentials in obstructive sleep apnea syndrome before and during CPAP-therapy. *J. Neurol. Sci.* 1998; 159(1): 45-50.
- 19 Naegele B, Pepin JL, Levy P, et al. Cognitive executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) after CPAP treatment. *Sleep* 1998; 21(4): 392-7.
- 20 Valencia-Floes M, Bliwise DL, Guilleminault C, et al. Cognitive function in patients with sleep apnea after acute nocturnal nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment: sleepiness and hypoxemia effects. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 1996; 18(2): 197-210.
- 21 Rechtschaffen A, Kales A A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain Information Service/Brain Research Institute: Los Angeles 1968.
- 22 ASDA A preliminary report from the sleep disorders atlas task force of the American Sleep Disorders Association: EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 1992; 15: 174-184.
- 23 Coleman RM Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: C Guilleminault (ed). *Sleeping and waking*

- disorders: indications and techniques. Menlo Park, Addison Wesley 1982; 265-95.
- 24 Guilleminault C, Dement WC Sleep apnea syndromes and related sleep disorders. In: Williams RL and Karacan I, (ed). Sleep disorders: diagnosis and treatment. New York: Wiley, 1978.
- 25 Gould GA, Whyte KF, Rhind GB The sleep hypopnea syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 295-300.
- 26 Carskadon MA, Dement WC, Mittler M Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT) a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986; 9: 519-24.
- 27 Jasper HH The ten-twenty system of the international Federation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1958; 10: 371-375.
- 28 Stellate Systems Reg Rhythm 9.1. Montréal, 1991.
- 29 Petit D, Lorrain D, Gauthier S, al. Regional spectral analysis of the REM sleep EEG in mild to moderate Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 1992; 14: 141-145.
- 30 Saletu B, Grünberger J, Anderer P, et al. On the cerebro-protective effects of caroverine, a calcium-channel blocker and antiglutamatergic drug: double-blind, placebo-controlled, EEG mapping and psychometric studies under hypoxia. *Br. J. Clin. Pharma.* 1996; 41: 89-99.
- 31 Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nose. *Lancet* 1981; 1:862-865.

- 32 Meurice JC, Paquereau J, Neau JP et al. Long-term evolution of daytime somnolence in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome treated by continuous positive airway pressure. *Sleep*. 1997; 20(12): 1162-6.
- 33 Vgontzas AN, Bixler EO, Tan TL, et al. Obesity without sleep apnea is associated with daytime sleepiness. *Archives Int. Med.* 1998; 158:1333-1337.
- 34 Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, et al. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1705-1711.
- 35 Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism* 1997; 82: 1313-1316.
- 36 Strobel RJ, Rosen RC Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep* 1996; 19:104-15.
- 37 Décary A, Morisson F, Malo J, et al. Effects of major weight loss on sleep and cognition in a case of obstructive sleep apnea. *Sleep Res.* 1997; 26: 354.

Table 1: Sociodemographic and respiratory variables for controls and for apneic patients before and after CPAP treatment

	-A- Controls mean (SD)	-B- Apneics before Tx mean (SD)	-C- Apneics after Tx mean (SD)	A-B t-test	B-C paired t-test	A-C t-test
<u>Sociodemographic features</u>						
- Sex	1 F/9 M	1 F/13 M	1F/13M	-	-	-
- Age	44.2(6.1)	45.0(6.4)	45.6(6.5)	-	-	-
- Body mass index	26.1(3.8)	39.1(5.9)	39.3(6.0)	***(a)	-	***(a)
<u>Respiratory variables</u>						
- Minimal SaO2 value (%)	87.7(4.6)	61.4(13.4)	88.4(6.5)	***(b)	***(d)	-
- Time spent under 90% (min)	0.7(1.5)	209.6(178.1)	4.9(10.6)	***(c)	***(e)	-
- Sleep apnea-hypopnea index	0.6(0.6)	62.8(25.8)	3.9(6.5)	***(b)	***(e)	-

*** p≤0.001. (a) t-test for separate variance; (b) t-test for pooled variance; (c) Mann-Whitney; (d) t-test for dependent variables; (e) Wilcoxon paired test

Table 2 : Polysomnographic variables for controls and for apneic patients before and after CPAP treatment.

	-A- Controls mean (SD)	-B- Apneics before Tx mean (SD)	-C- Apneics after Tx mean (SD)	A-B t-test	B-C paired t-test	A-C t-test
<u>Polysomnographic variables</u>						
- Total sleep time	419.9 (53.4)	424.4(38.5)	408.7(40.5)	-	-	-
- % Stage 1 sleep	11.0 (3.5)	17.7(7.2)	10.3(7.7)	** (b)	** (e)	-
- % Stage 2 sleep	60.2 (7.1)	65.5(4.8)	63.8(9.1)	-	-	-
- % SWS	7.5 (6.6)	2.8(3.5)	3.5(3.4)	* (b)	-	-
- % REM sleep	21.2 (2.5)	14.7(4.7)	22.2(6.8)	*** (b)	*** (d)	-
- Micro-arousal index	6.7 (1.9)	34.2(23.0)	6.9(3.0)	*** (b)	*** (e)	-
- Sleep efficiency (%)	85.8 (6.4)	89.1(5.4)	88.9(3.9)	-	-	-
- REM efficiency (%)	84.6 (7.2)	58.1(28.9)	86.9(6.6)	*** (b)	** (d)	-
- PLMS	0.7(0.3)	34.0(32.9)	14.4(16.7)	*** (c)	* (e)	*** (c)
<u>MSLT</u>						
- mean latency	13.1(2.5)	4.1(1.88)	8.6(4.53)	*** (a)	** (e)	** (a)

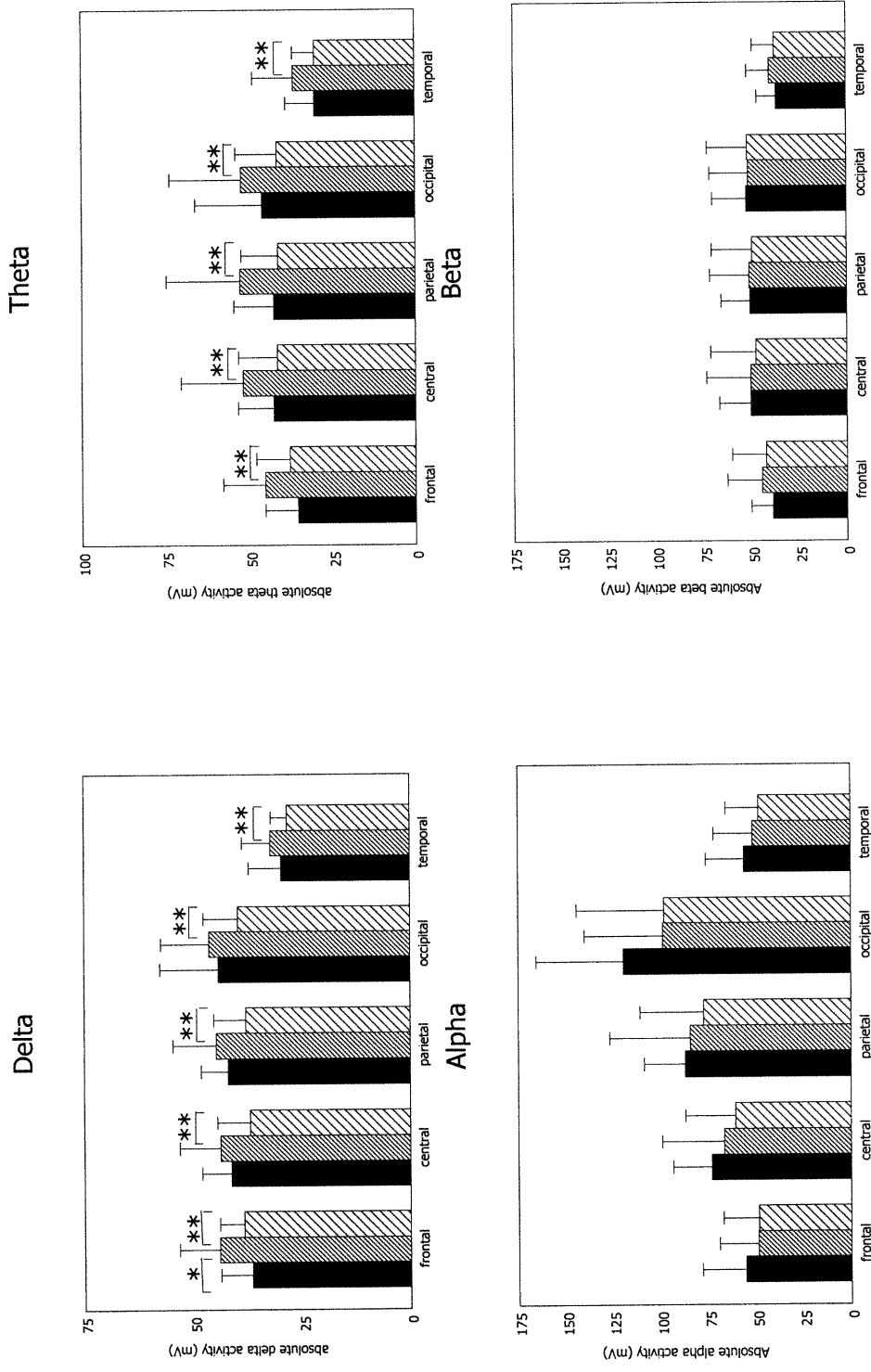
*: p≤0.05; **: p≤0.01; *** p≤0.001. (a) t-test for pooled variance. (b) t-test for separate variance; (c) Mann-Whitney; (d) t-test for dependent variables; (e) Wilcoxon paired test

Table 3: Between-group comparisons for EEG slowing ratio, $(\Delta + \Theta) / (\Delta + \Theta + \beta)$.




	-A-	-B-	-C-	A-B	B-C	A-C
	Controls	Apneics before Tx	Apneics after Tx	t-test	paired t-test	t-test
	mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)			
Wakefulness qEEG						
DT/AB ratio all region	0.7(0.1)	0.9(0.3)	0.8(0.2)	*(a)	** (d)	-
DT/AB in the frontal region	0.7(0.1)	1.0(0.3)	0.9(0.3)	*(a)	** (d)	-
DT/AB in the central region	0.7(0.1)	0.9(0.3)	0.8(0.3)	*(a)	*(e)	-
DT/AB in the parietal region	0.6(0.1)	0.7(0.2)	0.7(0.3)	-	-	-
DT/AB in the occipital region	0.5(0.1)	0.7(0.3)	0.5(0.2)	-	-	-
DT/AB in the temporal region	0.6(0.1)	0.8(0.2)	0.7(0.2)	-	-	-
REM sleep qEEG						
DT/AB ratio all region	1.4(0.1)	1.5(0.3)	1.4(0.3)	-	** (d)	-
DT/AB in the frontal region	1.4(0.1)	1.7(0.3)	1.5(0.3)	*(b)	*(d)	-
DT/AB in the central region	1.4(0.2)	1.7(0.3)	1.5(0.3)	*(a)	*(d)	-
DT/AB in the parietal region	1.3(0.2)	1.5(0.3)	1.3(0.3)	-	-	-
DT/AB in the occipital region	1.3(0.1)	1.3(0.3)	1.2(0.3)	-	-	-
DT/AB in the temporal region	1.3(0.1)	1.3(0.2)	1.3(0.2)	-	-	-

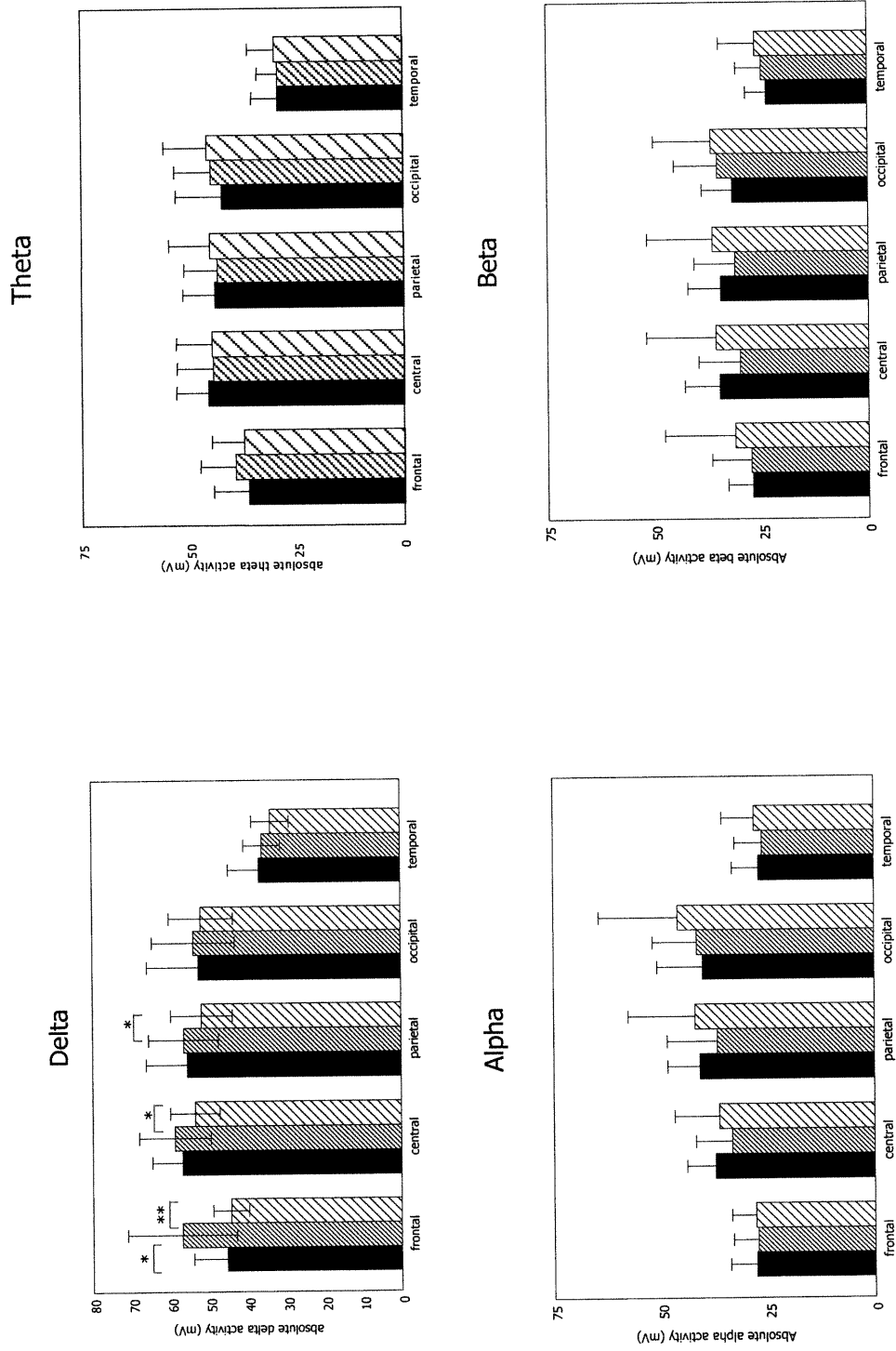
*: $p \leq 0.05$; **: $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$. (a) t-test for pooled variance. (b) t-test for separate variance; (c) Mann-Whitney; (d) t-test for dependent variables; (e) Wilcoxon paired test.

Figure 1: Absolute activity (mean \pm SD) in the four bands in the five regions for controls (■), apneics before treatment (▨), and apneics after treatment (▩) during wakefulness.



student t-test and paired t-test : * : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$

Figure 2: Absolute activity (mean \pm SD) in the four bands in the five regions for controls and apneics after treatment  and apneics before treatment  , apneics before treatment 



student t-test and paired t-test: *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$.

3. DISCUSSION GÉNÉRALE

Le premier volet de notre étude comprenait une analyse de l'EEG en SP et à l'éveil chez les sujets atteints du SAS. Dans le deuxième volet, nous nous sommes intéressés aux effets d'un traitement par pression positive d'air sur les changements observés lors de la première étude, tant au niveau de l'analyse spectrale de l'EEG qu'au niveau de la vigilance.

3.1 Variables de sommeil:

Les résultats de la présente étude sont en accord avec la littérature montrant une perturbation de l'architecture de sommeil et une somnolence diurne chez les sujets apnéiques comparativement aux contrôles. Comparativement aux sujets contrôles appariés pour le sexe et l'âge, les sujets atteints du SAS montrent une quantité accrue de sommeil léger (stade 1 et 2), une suppression presque complète du sommeil lent profond (stade 3 et 4), et une diminution du SP. Les sujets apnéiques présentent aussi un index de mouvements périodiques des jambes durant le sommeil (MPJS) très supérieur aux sujets contrôles. Le traitement par pression positive d'air a normalisé l'architecture de sommeil, avec toutefois persistance d'un index élevé de mouvements périodiques des jambes.

3.2 Analyse spectrale et SAS

3.2.1. À l'éveil:

Les résultats de la présente étude montrent un ralentissement de l'activité électrique cérébrale (ratio DT/AB) à l'éveil au niveau des régions frontales, pariétales, centrales, temporales et occipitales chez les sujets apnéiques. L'analyse détaillée de chaque bande de fréquence montre une différence significative dans les bandes delta et thêta (Figure 1), au niveau des régions frontales.

Ces changements ne peuvent être attribués à la somnolence des sujets atteints du SAS. En effet, des études menées par Broughton et Hasan (1995) ont montré que les premiers signes électroencéphalographiques de somnolence chez le sujet normal sont caractérisés par l'apparition d'une fréquence alpha au niveau du cortex frontal et central, disparaissant dans la région pariétale. De plus, ils rapportèrent une augmentation de l'activité thêta en central. Nos résultats ne montrent pas ce patron électroencéphalographique de somnolence chez les sujets apnéiques.

Dans notre première étude nous avons montré une corrélation positive entre le ratio des fréquences lentes sur les fréquences rapides à l'éveil,

toutes régions confondues, et le degré d'hypoxémie nocturne c'est à dire le temps passé sous 90% de saturation en oxygène (SaO_2). Il semblerait donc que l'hypoxémie nocturne, engendrée par les pauses respiratoires, affecte l'activité électrique cérébrale. De tels résultats rejoignent certaines données actuelles démontrant que des conditions hypoxémiques et hypobarriques entraînent chez des sujets sains des changements électroencéphalographiques similaires à ceux observés chez les sujets apnéiques (Kraaier et coll. 1988, Kraaier et coll, 1991). Ainsi, une hypoxie induite avec une saturation en oxygène à 60%, a causé une augmentation de l'activité des basses fréquences (delta), sans changement notable au niveau de l'activité des hautes fréquences. Saletu et coll. (1996) ont eux aussi montré que l'activité EEG de sujets normaux mis dans des conditions hypoxémiques, par inhalation d'une combinaison de gaz, présentait des changements EEG incluant une augmentation de la puissance delta. Toutefois, ils ne démontrèrent pas de modification de la bande thêta.

Tous nos patients présentaient des niveaux de saturation en oxygène et en dioxyde de carbone normaux durant le jour. Ainsi, les modifications EEG observées durant le jour ne peuvent être attribuées à une hypoventilation diurne mais bien à des désordres hypoxémiques nocturnes ayant entraîné une perturbation persistante de l'activité EEG chez les sujets apnéiques.

Nous avons démontré au préalable que la propension au sommeil, telle que testée par le temps de latence au TIDE (Test Itératif de Délai

d'Endormissement), était essentiellement associée à l'hypoxémie nocturne (Bédard et coll., 1991). Dans la présente étude, nous avons pu établir une corrélation entre l'hypoxémie nocturne et une baisse de l'activité EEG durant le jour, cependant nous n'avons pu mettre en évidence de corrélation entre la somnolence et l'activité EEG diurnes.

Par ailleurs, les éveils provoqués par les pauses respiratoires ont eu pour effet de fragmenter le sommeil et d'entraîner ainsi une carence en sommeil. Nous n'avons cependant pas pu démontrer de corrélation entre l'index de micro-éveils (reflet de la fragmentation du sommeil) et l'augmentation de l'activité dans la bande delta. Il serait intéressant dans le futur d'étudier l'activité EEG d'une population de patients qui présentent le même index de micro-éveils, comme les patients atteints du syndrome de haute résistance des voies aériennes supérieures, et qui ne présentent pas de désaturation nocturne. Nous pourrions ainsi évaluer la contribution relative de la fragmentation du sommeil sur l'activité EEG durant l'éveil.

En comparant l'activité EEG des sujets apnéiques avant et après traitement par pression positive d'air, nous avons noté une normalisation du ratio DT/AB et une diminution de l'activité dans la bande delta et thêta retournant à des valeurs normales. Le rétablissement de l'activité EEG par le traitement par pression positive continue suggère que les déficits observés avant traitement chez les sujets apnéiques soient réversibles.

3.2.2. En sommeil paradoxal:

L'activité EEG des sujets apnéiques en SP montrent une augmentation du ratio DT/AB dans les régions frontale et centrale. L'analyse détaillée de chaque bande de fréquence montre une différence significative dans la bande delta (Figure 1), au niveau des régions frontales. Il est à noter qu'un ralentissement de l'activité EEG représente un signe d'éveil dans le contexte des apnées obstructives. En effet, Krieger et coll. (1978) ont observé l'apparition de bouffée d'activité delta survenant à la fin des apnées ou au début de la reprise ventilatoire durant le sommeil paradoxal. L'augmentation de l'activité dans la bande de fréquence delta, trouvée en SP dans la présente étude, ne pourrait être attribuée à une manifestation d'un éveil électroencéphalographique puisque les échantillons EEG n'ont jamais été sélectionnés à la fin d'une apnée mais au milieu de la pause respiratoire, entre deux mouvements oculaires.

Svanborg et coll. (1996) ont étudié l'effet immédiat de l'hypoxémie induite par une apnée sur l'évolution de l'activité EEG durant le sommeil. Ils ont trouvé un ralentissement de l'activité EEG durant la pause respiratoire dû à une augmentation de l'activité delta sans qu'il y ait d'augmentation graduelle significative de l'activité delta entre le début et la fin de l'apnée durant le SP, et

ce malgré une très sévère désaturation au cours de certaines apnées. Ces résultats suggèrent que le ralentissement de l'activité EEG durant le SP n'est pas la conséquence directe d'une désaturation transitoire, prenant place durant la pause respiratoire.

Malgré toute l'attention que nous avons porté lors du choix de nos échantillon afin d'éviter le plus possible de prendre un signal dans lequel nous pourrions soit détecter un mouvement oculaire, soit un mouvement respiratoire (présent chez les sujets apnéique afin de lever l'obstruction des voies aériennes supérieures), nous ne pouvons affirmer, hors de tout doute, qu'il n'y a pas d'artefact de mouvement dans les échantillons de sommeil paradoxal. Des artefacts de mouvements respiratoires, ayant échappé à notre échantillonnage visuel, pourraient avoir contribué pour une faible part dans le ralentissement EEG observé durant le sommeil paradoxal au cours des apnées. L'analyse spectrale en dehors des apnées donnent des valeurs plus basses (1.49 versus 1.59 durant les apnées). Toutefois, il faut se rappeler que nous n'avons enregistré que 3 patients d'une part, et d'autre part, cette échantillonnage a été fait en dehors des apnées, donc en l'absence d'hypoxémie qui serait selon notre hypothèse, l'élément contribuant au ralentissement. Nous aurions pu sélectionner des échantillons durant des apnées centrales, sachant que les mouvements respiratoires ne sont alors plus présents, mais là encore nous aurions été confronté au même problème, à savoir que la désaturation durant les apnées centrales est beaucoup moins importante. Après traitement, nous

n'observons plus de ralentissement, il n'y a alors plus de mouvements corporels, mais il n'y a plus d'hypoxémie par là même. Il est donc impossible d'éliminer complètement que des mouvements corporels, associés aux efforts respiratoires aient pu contribuer au ralentissement de l'EEG en sommeil paradoxal avant traitement.

Nous n'avons pas établi de corrélation directe entre le ralentissement observé en SP et le degré de désaturation en oxygène (mesuré par le temps passé sous 90% de saturation en oxygène). Le ralentissement EEG serait plutôt attribuable à un changement persistant du patron électroencéphalographique durant le SP. Le nombre considérable d'apnées, s'accompagnant d'une désaturation sévère en oxygène, aurait entraîné une modification de l'activité EEG indépendante des événements respiratoires individuels.

Dans le même ordre d'idée, nous avons, au début de notre étude, analysé l'évolution de l'activité EEG entre les différentes périodes de SP. Ainsi nous avons observé séparément, pour chaque sujet, la première période de SP, la deuxième et ainsi de suite. Nous voulions savoir s'il y avait une augmentation du ralentissement au cours de la nuit, au fur et à mesure de l'accumulation de l'hypoxémie. Aucune différence dans l'activité EEG entre les différentes périodes de SP n'a été mise en évidence. Ainsi l'accumulation de l'hypoxémie durant la nuit chez les sujets atteints du SAS n'entraînerait pas un ralentissement de plus en plus sévère au cours de la nuit.

Cette modification de l'activité EEG durant le SP chez les sujets apnéiques est réversible. En effet, suite au traitement par pression positive d'air, nous avons pu observer une normalisation de l'activité EEG. Cette amélioration s'est avérée indépendante de la sévérité du syndrome avant traitement, de l'âge du patient et de l'assiduité du patient à poursuivre son traitement.

Conclusion sur l'analyse spectrale

L'augmentation du ratio des basses fréquences sur les hautes fréquences à l'éveil et en sommeil paradoxal, nous donne un indice global de ralentissement de l'EEG. Ce ralentissement semble plus prépondérant durant l'éveil qu'en SP. Ainsi plusieurs réseaux neuronaux, impliqués différemment au cours de ces deux états, pourraient être affectés par l'hypoxémie nocturne induite par les apnées.

En sommeil paradoxal, le ralentissement de l'activité EEG est plus localisé en frontal et en central. Durant ce stade, l'hypoxémie, induite par les apnées, pourrait affecter de façon plus spécifique les noyaux gris centraux, plus sensibles à l'anoxie (Caine et coll., 2000). Les premiers phénomènes cellulaires se produisant en cas d'anoxie sont une diminution de l'activité cellulaire, permettant de diminuer considérablement les besoins énergétiques des cellules.

Cette diminution de l'activité cellulaire au niveau des noyaux gris centraux, de part ses projections au cortex frontal, pourrait expliquer la diminution de l'activité des régions frontale et centrale telle qu'enregistrée par l'analyse spectrale.

À l'éveil, le ralentissement de l'activité EEG est généralisé sur l'ensemble du cortex. Durant ce stade, la désynchronisation de l'EEG est induite par une activation tonique du cortex. Plusieurs réseaux neuronaux contribuent à l'activation corticale caractéristique de l'éveil. À partir du tronc cérébral, deux voies sont empruntées pour induire la désynchronisation de l'EEG : l'une dorsale, qui transite par les noyaux thalamiques (glutamatergiques) et l'autre ventrale, passant par l'aire basale (cholinergique) (Stériade et coll., 1990). Les noyaux thalamiques projettent de façon diffuse au cortex, induisant une activation généralisée, alors que le système de projection cholinergique de l'aire basale envoie des fibres aux cortex frontal, pariétal, temporal et occipital. Plusieurs réseaux neuronaux non cholinergiques contribuent à l'activation corticale caractéristique de l'éveil, notamment le système noradrénergique du locus ceruleus, le système sérotoninergique du raphé dorsal et le système histaminergique de l'hypothalamus postérieur qui projettent de façon diffuse et massive au cortex (Jones et coll., 1990). Cette activité des systèmes noradrénergiques, sérotoninergiques et histaminergiques diminue considérablement pendant le SP. L'EEG d'éveil utilisé pour l'analyse spectrale, est enregistré lorsque les sujets sont allongés sur leur lit, les yeux

fermés, avec la consigne de rester éveillé, donc dans des conditions mettant en jeu les systèmes responsables de l'éveil cortical, soit les projections diffuses des noyaux thalamiques et les noyaux de la base, au cortex. Ainsi le ralentissement généralisé à l'ensemble du cortex que nous avons observé à l'éveil, pourrait être du à une diminution de l'activité des structures responsables de l'activation corticale et projetant massivement au cortex. Par ailleurs, les bandes de fréquence les plus affectées à l'éveil sont le delta et le thêta en frontal. Ainsi, à ce ralentissement généralisé se superposerait un déficit additionnel, se manifestant par une augmentation des bandes delta et thêta en frontal. Ce ralentissement additionnel en frontal pourrait être du à une diminution de l'activité des noyaux gris centraux telle que mentionné en SP.

Par ailleurs, une atteinte hypoxémique irréversible des régions frontales, expliquant les déficits neurocognitifs des sujets apnéiques ne semble pas confirmée par l'étude que nous avons menée. Après traitement par pression positive d'air, les ralentissements observés avant traitement se sont corrigés. L'activité EEG à l'éveil et en sommeil paradoxal s'est normalisée, nous laissant supposer que le dysfonctionnement cérébral des sujets apnéiques serait réversible. Ainsi le dysfonctionnement de certaines structures cérébrales durant les apnées serait réversible après traitement, nous permettant d'émettre l'hypothèse d'une atteinte de type adaptatif, supposant soit une modification du métabolisme de certains neurotransmetteurs durant l'hypoxémie, soit une modification de l'activité de certaines structures sous corticales comme les

noyaux gris centraux durant les apnées, amenant un ralentissement transitoire de l'EEG.

3.3. Troubles de la vigilance et SAS

La somnolence excessive est certainement l'un des symptômes diurnes les plus importants du SAS. L'étiologie des troubles de la vigilance demeure cependant controversée (Chestire et coll, 1992; Sangal et coll, 1992). Pour certains auteurs, la désorganisation du sommeil nocturne, serait responsable de la somnolence diurne de ces patients. Pour d'autres, l'hypoxémie nocturne, l'assiduité au traitement et même l'obésité joueraient un rôle prépondérant dans l'apparition de la somnolence. Enfin, des études récentes suggèrent que certaines cytokines, en particulier le TNF- α (Tumor Necrosis Factor alpha) serait impliqué dans le SAS (Vgontzas et coll, 1997; Strohl et coll, 1996; Entzian et coll, 1996).

3.3.1. Somnolence et désorganisation du sommeil:

Dans notre étude, l'index de mouvements périodiques des jambes en sommeil reste élevé après traitement et pourrait représenter un facteur contribuant à la persistance d'une somnolence diurne après traitement. En effet de nombreuses études ont montré que la fragmentation du sommeil, en

l'absence de diminution du temps de sommeil total, est associée avec une augmentation de la somnolence diurne (Roehrs et coll., 1994; Bonnet et coll., 1985; Bonnet et coll., 1986; Guilleminault et coll., 1988, Sforza et coll. ; 1992s). Il existe également une corrélation positive entre la diminution du sommeil lent profond et l'augmentation de la somnolence diurne (Philip et coll., 1994). Nous n'avons cependant pas été en mesure d'établir de corrélation entre la diminution du sommeil à ondes lentes et l'augmentation du temps de latence au TIDE, ni entre l'index de micro-éveils ou l'index de mouvements périodiques des jambes et la latence à l'endormissement, nous permettant d'exclure une quelconque contribution de ces facteurs dans la survenue des troubles de la vigilance dans notre groupe de sujets.

Enfin, certains auteurs (Kass et coll, 1996) ont montré que dans un groupe de patients ayant un index d'évènements respiratoires inférieur à 10 par heure de sommeil et présentant une somnolence diurne de 8.3 ± 0.8 minutes, il y avait une corrélation entre le nombre d'évènements respiratoires en sommeil paradoxal et la somnolence diurne de ces patients. En effet, certains patients présentent des apnées plus spécifiquement en sommeil paradoxal et lorsque l'on calcule le nombre d'évènements sur l'ensemble de la nuit, on se retrouve à diluer la quantité totale d'évènements, rendant toute corrélation non significative. Il semble donc que la fragmentation du sommeil et plus spécifiquement le sommeil paradoxal, pourrait représenter un facteur

contribuant à la somnolence diurne. Nous n'avons cependant pas pu démontrer de corrélation entre l'index d'évènements respiratoires en SP et la somnolence.

3.3.2. Somnolence et hypoxémie:

Les résultats de la présente étude démontrent que les sujets apnéiques présentent une augmentation de la somnolence, telle que mesurée par le test itératif de délai d'endormissement (TIDE) avant traitement par pression positive d'air. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation entre le niveau d'hypoxémie nocturne et la latence à l'endormissement, confirmant ce que d'autres auteurs avaient décrit précédemment (Guilleminault et coll, 1988 ; Roehrs et coll., 1989). Ainsi, nos résultats ne supportent pas l'hypothèse selon laquelle l'hypoxémie nocturne joue un rôle primordial dans la genèse de la somnolence diurne des sujets apnéiques (Bédard et coll, 1991).

3.3.3. Somnolence et assiduité au traitement

Après un traitement par pression positive d'air, la somnolence se trouve significativement diminuée chez les patients apnéiques, bien qu'un certain degré de somnolence persiste. Cette somnolence résiduelle pourrait être attribuable à une faible assiduité au traitement. Jenkinson et coll. (1999) ont

montré que la somnolence évolue de façon différente selon que l'on utilise une pression positive d'air à un niveau thérapeutique sur un groupe de patient et une pression positive d'air à un niveau sous-thérapeutique (1 cm d'H₂O). En effet, le groupe de patients ayant eu un traitement par pression positive d'air efficace démontre une réduction significative de la somnolence par rapport au groupe placebo.

Bien que nous n'ayons utilisé aucune mesure objective de l'assiduité au traitement, les patients nous ont tous rapporté avoir porté leur appareil à pression positive d'air au moins 6 heures par nuit, toutes les nuits. De nombreuses études ont également montré que, malgré le port adéquat de l'appareil, il y avait après traitement par pression positive d'air une somnolence résiduelle (Bédard et coll, 1993; Engleman et coll, 1993; Meurice et coll, 1997). Il semble donc que la somnolence résiduelle de nos patients ne puisse pas être attribuable à un manque de coopération de leur part.

Par ailleurs, de récentes études ont démontré que la thérapie à long terme, soit au moins 2 ans de traitement, était nécessaire pour permettre une élimination de la somnolence (Bednarek et coll, 1999, Munoz et coll, 2000; Yamamoto et coll, 2000). Bednarek et coll. (2000) ont montré qu'après traitement par CPAP, il y avait une corrélation positive entre le temps passé sous CPAP et l'amélioration de la somnolence. Yamamoto et coll. (2000) ont également montré qu'après 2 ans de traitement par CPAP, il y avait non

seulement une amélioration de la somnolence, mais qu'il y avait aussi une réduction du nombre d'accidents de voiture et qu'il y avait une amélioration de l'humeur de ces patients. Enfin, Meurice et coll. (1997) suggèrent dans leur étude, que malgré une faible amélioration de la somnolence après 50 jours de traitement par CPAP, il était possible d'observer une réduction significative de la somnolence dans ce groupe de patients après 4 ans de traitement. Ils ont montré que cette amélioration à long terme de la somnolence était indépendante de la sévérité du SAS et de la valeur initiale de la latence à l'endormissement au TIDE. Il est donc possible que la somnolence résiduelle que nous observons chez certains patients soit due à une trop courte période de traitement. Il serait donc intéressant d'évaluer de nouveau ces mêmes patients d'ici 18 mois afin d'évaluer l'évolution de leur somnolence et de corréler les résultats avec le temps passé sous CPAP, la sévérité du SAS, la fragmentation initiale du sommeil (donné par l'index de micro-éveil) et l'âge des patients.

Toutefois le niveau de vigilance a été mesuré par le TIDE. Ce test évalue la propension au sommeil, c'est à dire la capacité qu'a un sujet à s'endormir. Johns (2000) a montré dernièrement que le TIDE était le test de somnolence le moins spécifique et le moins sensible. En effet, ce test rend difficile la différenciation entre la somnolence normale et pathologique. Ainsi selon certains auteurs, une latence inférieure à 5 minutes représente une somnolence pathologique, une latence entre 10 et 20 minutes représente la normale et entre 5 et 10 minutes il existe une zone grise où le diagnostic est

difficile à établir (Carskadon et coll., 1986). Selon Johns, le test le plus spécifique et le plus sensible serait l'échelle de somnolence d'Epworth. Au cours de ce test, les sujets sont soumis à un questionnaire les mettant dans différentes situations de la vie de tous les jours. Pour chacune de ces questions ils doivent évaluer, sur une échelle visuelle analogue, leur capacité à s'assoupir dans les différentes situations (le chiffre 0 représente la plus faible chance de s'assoupir et le chiffre 3 représente la plus forte chance de s'assoupir). Ce test présente de nombreux avantages. En plus d'être peu coûteux et rapide, il permet d'évaluer la propension au sommeil dans de nombreuses situations, ce que ne permet pas de faire le TIDE. Il faut toutefois savoir que ce test représente une mesure subjective de la somnolence pouvant minimiser ou amplifier la somnolence selon les sujets. Par ailleurs, Mitler et coll. (1993) suggèrent que bien que le TIDE soit un test diagnostique utilisé couramment afin d'évaluer la propension au sommeil, le test de maintien de la vigilance présente des avantages cliniques lorsque l'on veut évaluer la capacité des sujets à rester éveillés. De nombreuses études sur des patients atteints du SAS et sur des narcoleptiques ont montré que le test de maintien de la vigilance était plus sensible aux améliorations liées au traitement. Il est fréquent qu'après traitement par pression positive d'air, les sujets apnéiques rapportent une amélioration de leur somnolence, même si celle-ci semble encore pathologique telle que mesurée par le TIDE (Sforza et coll., 1992). Les sujets rapportent souvent être capables de mobiliser leur attention dans des situations où avant traitement il leur était impossible de rester éveillés. Ainsi, il semble que la

réduction de la somnolence chez les patients apnéiques soit graduelle. Après une courte période de traitement par CPAP, les patients semblent présenter une amélioration de leur vigilance (capacité à mobiliser leur attention) et que l'amélioration de la somnolence (capacité à s'endormir) ne se fasse sentir qu'après une longue période de traitement.

Les données actuelles de la physiologie démontrent que les mécanismes de maintien de l'éveil sont différents de ceux responsables de l'induction du sommeil (Jones, 1990). Par conséquent, ces deux aspects de la vigilance devraient être considérés séparément. Les conséquences de l'hypoxémie et de la désorganisation du sommeil ainsi que la récupération après traitement, sur la vigilance, pourraient alors être différentes selon que l'on considère la propension au sommeil ou au contraire la capacité à maintenir un niveau d'éveil. Il serait donc intéressant dans une prochaine étude de mesurer non plus la latence à l'endormissement au TIDE mais plutôt le maintien de la vigilance par le test du MWT.

Dans notre étude, nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation entre le ralentissement EEG tel qu'enregistré par l'analyse spectrale à l'éveil et la somnolence diurne des patients SAS. La latence à l'endormissement au TIDE mesure la propension au sommeil plus que le maintien de l'éveil. Ainsi, nous avons comparé un EEG fait dans des conditions d'éveil avec un test mesurant la facilité avec les sujets s'endorment, ce qui

explique peut-être, l'absence de corrélation. Il faudrait dans le futur, utiliser un EEG lors de l'exécution des tâches d'attention soutenues (Test du Four Choice Reaction Time Test, ou test de simulation de conduite) et corréler les changements des composantes spectrales avec les résultats obtenus à ces tests.

Afin d'évaluer de façon expérimentale la vigilance des sujets apnéiques, il est d'actualité d'utiliser le test de simulation de conduite. En effet, la somnolence diurne excessive des sujets apnéiques représente un facteur de risque d'accidents de la route. Les patients atteints du SAS font selon les études deux à cinq fois plus d'accidents de la route que les sujets normaux (Risser et coll., 2000, Georges et coll., 1996). Certains auteurs ont montré qu'il existait une forte corrélation entre l'index d'évènements respiratoires et le risque d'accidents de la route (Teran-Santos et coll., 1999). Par contre, Georges et coll. (1996) ont montré que le TIDE et l'index d'apnées-hypopnées expliquent moins de 25% de la variance des erreurs de conduite lors de test de simulation de conduite. Ainsi il devient problématique de prédire le risque d'accidents de la route pour chaque individu en fonction de la sévérité du syndrome. Le traitement par CPAP permet une amélioration significative des performances de conduite chez les sujets apnéiques (Georges et coll., 1997), la diminution des erreurs de conduite étant alors fortement corrélée à l'amélioration de la somnolence. Ces tests de simulation de conduite permettent donc d'évaluer la vigilance des patients, c'est à dire leur capacité à maintenir leur attention dans

différentes tâches. Leur utilisation, dans le futur, constituerait un ajout important à la recherche.

3.3.4. Somnolence et obésité

Un des facteurs pouvant être responsable de la somnolence résiduelle pourrait être l'indice de masse corporelle puisqu'il représente la seule variable restant élevée après traitement. De nombreuses études ont en effet montré que l'obésité, même en l'absence du SAS (Vgontzas et coll, 1998) était associée à de la fatigue et de la somnolence (Vgontzas et coll, 1994; Vgontzas et coll, 1997; Stobel et coll, 1996; Decary et coll, 1997). L'obésité des sujets atteints du SAS dans notre étude pourrait contribuer en partie à l'hypersomnolence pré-traitement de ce groupe de patients.

Nous avons rapporté précédemment (Decary et coll, 1997) le cas d'un patient présentant un SAS sévère et ayant subi une gastrectomie (chirurgie réductrice de l'estomac). Ce patient, suite à la chirurgie, a normalisé son indice de masse corporelle puisqu'il est passé de 320 livres à 160 livres pour une taille de 5 pieds 7 pouces. L'index d'apnée-hypopnée est passé de 93.7 par heure de sommeil avant traitement à 1.4 par heure de sommeil après traitement et la latence à l'endormissement telle que mesurée par le TIDE s'est entièrement normalisée après traitement. De nombreuses études ont également montré que

la perte de poids chez les patients obèses et atteints du SAS permettait une amélioration des désordres respiratoires, de la saturation en oxygène, de l'architecture du sommeil et de la somnolence diurne (pour une revue de littérature, voir Stobel et coll, 1996). Vgontzas et coll, (1998) rapportèrent que la somnolence diurne observée chez les patients obèses non apnéiques serait le résultat d'une anomalie métabolique et/ou circadienne plus qu'une conséquence de la perturbation du sommeil. Afin de pouvoir mettre en évidence la contribution de l'obésité dans la somnolence diurne des patients atteints du SAS, il faudrait dans une prochaine étude comparer deux groupes de sujets SAS: 1- un groupe avec un indice de masse corporel élevé et 2- un groupe avec un indice de masse corporel normal.

3.3.5. Somnolence et TNF- α

Il existe des évidences à l'effet que, certaines cytokines comme le TNF- α (Tumor necrosis factors α), l'interleukine-1 β (IL-1 β) et IL-6 seraient impliquées dans la régulation physiologique du sommeil et que leur administration à l'humain serait associée à de la somnolence et de la fatigue. Les concentrations plasmatiques de TNF- α et l'IL-6 sont significativement plus élevées chez les patients apnéiques comparativement à un groupe contrôle (Vgontzas et coll, 1997). Ces auteurs ont montré, dans des études antérieures, que la concentration plasmatique de TNF- α est influencée par la perturbation du

sommeil alors que la concentration plasmatique d'IL-6 est influencée par l'indice de masse corporelle. Le TNF- α et l'IL-6 semblent jouer un rôle dans la génèse de la somnolence.

Entzian et coll. (1996) ont étudié le rythme circadien de la libération de certaines cytokines chez les sujets apnéiques. Ils montrèrent que la libération de TNF- α était perturbée chez les patients apnéiques: en effet, la concentration plasmatique de TNF- α suit un rythme circadien avec une acrophase survenant entre 1:00 et 2:00 AM, lorsque le sommeil lent profond prédomine. Cette concentration diminue durant le reste de la nuit pour atteindre une concentration minimale au matin. Chez les patients apnéiques, le pic physiologique nocturne de cette cytokine avait pratiquement disparu et un pic diurne additionnel s'était développé au environ de 10.00 AM. Le TNF- α est une cytokine connue pour promouvoir le sommeil lent profond (Krueger et coll, 1995; Pollmächer et coll., 1993; Shoham et coll., 1987) et inversement, la récupération de sommeil induit une diminution de la sécrétion de cette cytokine (Uthgemannt et coll., 1995). Ainsi la diminution de production de TNF- α durant la nuit permettrait d'expliquer la diminution des stades 3 et 4 chez les apnéiques et l'augmentation de concentration plasmatique en TNF- α durant le jour pourrait être responsable de la somnolence diurne des patients atteints du SAS.

De plus, Entzian et coll. (1996) ont rapporté que la perturbation du rythme de sécrétion du TNF- α observé chez les patients atteints du SAS persiste

après traitement par pression positive et pourrait contribuer à la somnolence diurne observée chez ces patients.

Ainsi, il serait très intéressant dans le futur d'étudier 5 populations de patients: 1- des patients apnéiques, présentant une perturbation du sommeil, une somnolence diurne et un indice de masse corporelle élevé, 2- des patients atteints du SAS à un degré identique au premier groupe, soit une perturbation du sommeil, un index d'évènements respiratoires et une désaturation identiques, mais ne présentant pas un indice de masse corporelle élevé, 3- des patients atteints du syndrome de haute résistance des voies aériennes supérieures, présentant un indice de masse corporelle bas, une désorganisation du sommeil et une somnolence diurne comparable à celle des patients atteints du SAS, 4- des patients narcoleptiques présentant une somnolence diurne importante et une incapacité à maintenir leur vigilance, et 5- des patients hypersomniaques idiopathiques (HI) présentant une somnolence diurne mais étant capable de mobiliser leur attention. Cette étude nous permettrait dans un premier temps d'évaluer la contribution de la masse corporelle sur la somnolence en comparant trois populations de patients présentant une perturbation du sommeil et une somnolence diurne identique. La mesure des concentrations plasmatiques de TNF- α dans ces trois populations et l'étude du rythme circadien de sécrétion du TNF- α et de l'IL-6 nous permettraient peut-être d'établir les contributions relatives, de la perturbation du sommeil, de l'obésité, et de l'hypoxémie sur la sécrétion de ces cytokines. Dans un deuxième temps, l'étude des 5 populations

de patients nous permettrait de comparer des populations de sujets ayant des somnolences diurnes similaires telles que testées par le TIDE. Il serait alors intéressant d'utiliser un test évaluant non plus la somnolence, c'est à dire la capacité qu'ont les sujets à s'endormir, mais plutôt un test de vigilance comme le test de maintien de la vigilance ou les tests de temps de réaction (FCRTT: Four Choice Reaction Time Test). En effet, dans une étude antérieure nous avons montré que les patients atteints du SAS et les patients narcoleptiques, présentaient des temps de réaction au FCRTT et un nombre d'erreurs par omission supérieur aux patients hypersomniaques. Comme nous l'avons rapporté précédemment, il existerait deux types de somnolence dont les conséquences cliniques sont très importantes. Nous pourrions ainsi émettre des recommandations cliniques quant à la pertinence d'utiliser le TIDE comme test diagnostique de la somnolence plutôt que l'échelle de somnolence d'Epworth, le test de maintien de la vigilance ou les tests de simulation de conduite.

CONCLUSIONS GENERALES

Cette thèse avait pour but d'étudier la somnolence diurne et les changements de l'activité EEG chez les sujets apnéiques avant et après traitement par pression positive d'air.

Nous avons observé que les sujets apnéiques présentaient un ralentissement de l'activité EEG à l'éveil et en sommeil paradoxal. Le ralentissement de l'activité EEG était généralisé à l'ensemble du cortex à l'éveil, alors que durant le SP il était limité aux régions frontale et centrale. Étant donné les atteintes neurocognitives que présentent ces patients, nous nous attendions à une atteinte plus spécifique des régions frontales et non à une atteinte aussi diffuse. Ce ralentissement de l'activité EEG à l'éveil, c'est à dire cette augmentation du ratio des fréquences lentes sur les fréquences rapides, a été corrélé avec le degré d'hypoxémie nocturne (soit le temps passé sous 90% de saturation en oxygène). Ainsi il existerait une relation linéaire entre le ralentissement EEG et la sévérité du syndrome : plus l'hypoxémie est sévère durant les pauses apnéiques, plus l'activité EEG durant le jour sera ralentie. Ce ralentissement n'a pu être corrélé à la baisse de la vigilance telle que mesurée par le TIDE, suggérant ainsi que la baisse de l'activité EEG ne pouvait être attribuable à la somnolence diurne des sujets apnéiques. Ainsi, l'hypoxémie nocturne semble entraîner un dysfonctionnement au niveau des structures

corticales elles-mêmes, et/ou au niveau de certaines structures sous-corticales comme les noyaux gris centraux, amenant un changement de l'activité EEG.

Après traitement par pression positive d'air, les ralentissements observés avant traitement se sont corrigés. L'activité EEG à l'éveil et en sommeil paradoxal s'est normalisée, nous laissant supposer que le dysfonctionnement cérébral des sujets apnéiques serait réversible. L'analyse spectrale, utilisée dans les études d'Alzheimer (Petit et coll) s'est avérée très sensible pour déceler des anomalies à des stades précoces de démence. Ainsi, l'absence de ralentissement à l'EEG après traitement par CPAP, suggère fortement l'absence de lésions corticales anoxiques irréversibles. Par ailleurs, Meyer et coll. (1987) ont démontré que le flot sanguin cérébral diminue de façon importante chez les sujets atteints du SAS au niveau de deux régions très spécifiques: le cervelet et le tronc cérébral durant le sommeil paradoxal et au cours de l'éveil. Une étude récente effectuée dans nos laboratoires a permis d'étudier la perfusion cérébrale régionale chez 5 sujets apnéiques sévères au cours du sommeil par la méthode du SPECT. Une hypoperfusion localisée au niveau des noyaux gris centraux a été observée chez 3 sujets. Ainsi, l'hypoxémie nocturne induite par les pauses respiratoires, associée à l'hypoperfusion de certaines régions cérébrales, pourraient être à l'origine des troubles neurocognitifs observés chez les patients apnéiques et être associés à un dysfonctionnement des noyaux gris centraux et/ou des régions frontales. De plus, Ficker et coll. montrèrent que l'hypoperfusion cérébrale durant les épisodes apnéiques étaient complètement

renversées par le traitement par pression positive d'air (1997). Ainsi le dysfonctionnement de certaines structures cérébrales durant les apnées serait réversible après traitement, nous permettant d'émettre l'hypothèse d'une atteinte de type adaptatif, supposant soit une modification du métabolisme de certains neurotransmetteurs durant l'hypoxémie, soit une modification de l'activité de certaines structures sous corticales comme les noyaux gris centraux durant les apnées, amenant un ralentissement transitoire de l'EEG.

Il serait intéressant, dans le futur, d'utiliser l'imagerie médicale comme l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRM) et le PET. Ces techniques de neuro-imagerie fonctionnelle permettent de mesurer l'activité métabolique et non plus électrique (comme dans l'analyse spectrale) des différentes structures, mais également de mesurer le débit sanguin cérébral, marqueur de l'activité neuronale (Maquet , 2000). Ainsi ces techniques pourraient nous permettre d'évaluer l'intégrité fonctionnelle de structures telles que les noyaux gris centraux et de vérifier si l'existence d'une hypoperfusion cérébrale à ce niveau chez les sujets apnéiques pourrait être corrélée à la persistance d'un déficit des fonctions cognitives. De plus ces tests pourraient être effectués non seulement durant le sommeil et les pauses respiratoires mais aussi durant l'exécution de tâches neuropsychologiques et durant des tests de maintien de la vigilance comme le simulateur de conduite.

Enfin, la somnolence diurne des sujets apnéiques s'est nettement améliorée après traitement. Toutefois, ils restent significativement plus somnolents que les sujets contrôles. Aucune corrélation n'a pu être établie entre la somnolence résiduelle et l'hypoxémie nocturne avant traitement, le ralentissement EEG avant traitement, l'indice de masse corporelle, la fragmentation résiduelle du sommeil. De nombreuses études ont montré que la somnolence résiduelle pouvait prendre jusqu'à deux ans avant de se normaliser. Il serait donc important de réévaluer ces patients dans 18 mois afin de confirmer ces données. Par ailleurs le TIDE permet d'évaluer la propension qu'a un sujet à s'endormir et non sa capacité à rester éveillé. De nombreuses études, menées après le début de la présente recherche, ont montré que le TIDE était le test de somnolence le moins spécifique et le moins sensible. Il serait donc judicieux dans le futur d'utiliser des tests de maintien de la vigilance et non plus des tests de propension au sommeil.

BIBLIOGRAPHIE

- Adachi, S., Lowe, A.A., Tsuchiya, M., Ryan, C.F., & Fleetham, J.A. (1993). Genioglossus muscle activity and inspiratory timing in obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 104:2 138-45
- ASDA.(1992) A preliminary report from the sleep disorders atlas task force of the American Sleep Disorders Association: EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep*, 15, 174-184.
- Balfors, E.M., & Franklin, K.A. (1994). Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 150, 1587-91.
- Bédard, M.A., Montplaisir, J., Malo, J., & Richer, F.(1991). Sleep disruption and nocturnal hypoxemia as determinants of vigilance impairment in sleep apnea syndrome. *Chest*, 100, 367-70.
- Bédard, M.A., Montplaisir, J., Rouleau, I., & Richer, F. (1991). Contributions of nocturnal hypoxemia and daytime sleepiness to neuropsychological deficits in sleep apnea syndrome. In; Horne J, ed. *Sleep 1990*. Bochum, Germany: Pontenegel Press, 147-77.
- Bédard, M.A., Montplaisir, J., Richer, F., Rouleau, I., & Malo, J. (1991b). Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 13, 950-964.
- Bédard, M.A., Montplaisir, J., Malo, J., Richer, F., & Rouleau, I.(1993). Persistent neuropsychological deficits and vigilance impairment in sleep apnea syndrome after treatment with continuous positive airway pressure (CPAP). *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 15(2), 330-341.
- Bednarek, M., Zgierska, A., Plywaczewski, R., & Zielinski, J. (1999). The effect of CPAP treatment on excessive daytime somnolence in patients with obstructive sleep apnea. *Pneumologia i Alergologia Polska*, 67(5-6), 237-44.
- Berry, D.T.R., Webb, W.B., Block, A..J., Bauer, R.M., & Switzer, D.A. (1986). Nocturnal hypoxemia and neuropsychological variables. *J Clin Exp Neuropsychol.*, 8, 229-238.
- Bliwise, D.L. (1993). Sleep apnea and cognitive function: where do we stand now? *Sleep*, 16, S72-S73.
- Bonnet, M.H. (1985). Effect of sleep disruption on sleep, performance and mood. *Sleep*, 8, 11-9.
- Bonnet, M.H. (1986). Performance and sleepiness following moderate sleep disruption and slow wave sleep deprivation. *Physiol. Behav.*, 37, 915-8.

- Broughton, R., & Hasan, J. (1995). Quantitative topographic electroencephalographic mapping during drowsiness and sleep onset. *J Clin Neurophysiol.*, 12, 372-386.
- Caine, D., & Watson, JD. (2000). Neuropsychological and neuropathological sequelae of cerebral anoxia: a critical review. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 6: 86-99.
- Carskadon, M.A., Dement, & W.C., & Mittler, M. (1986). Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT) a standard measure of sleepiness. *Sleep*, 9, 519-24.
- Chestire, K., Engleman, H., Deary, I., Shapiro, C., & Douglas, N.J. (1992). Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea hypopnea syndrome. *Arch. Int. Med.*, 152, 538-541.
- Cohen, L.A., Chi, D., Snyder, A.Z., & Storandt, M. (1990). Replication of a study of frequency analysis of the resting awake EEG in mild probable Alzheimer's disease. *Electroencephalography and clinical neurophysiology.*, 75, 148-154.
- Coleman, R.M. (1982) Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: C Guilleminault (ed). *Sleeping and waking disorders: indications and techniques*. Menlo Park, Addison Wesley, 265-95.
- Colt, H.G., Haas, H., & Rich, G.B., (1991). Hypoxemia versus sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest*, 100, 1542-8.
- Davies, R.J.O., Ali, N.J., & Stradling, J.R. (1992). Neck circumference and other clinical feature in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax*, 47, 101-5.
- Décary, A., Morisson, F., Malo, J., Rouleau, I. & Montplaisir, J. (1997) Effects of major weight loss on sleep and cognition in a case of obstructive sleep apnea. *Sleep Res.*, 26: 354.
- Dement, W.C., Carskadon, M.A., & Richardson, G. (1978). Excessive daytime sleepiness in sleep apnea syndrome. In: Guilleminault C & Dement WC (Eds.), *Sleep apnea syndrome*. (pp. 23-46). New York: Alan R. Liss.
- Derman, S., Karacan, I., Meyer, J.S., Cutaia, M., Yamamoto, M., Mortel, K., Nakajima, S. & Shaw, T. (1980). Regional cerebral blood flow in patients with sleep apnea, patients with narcolpsy and normals: effects of aging. (Summary). *Sleep res.*, 9: 284.

- Douglas, N.J., White, D.P., Pickett, C.P., Weil, J.V., & Zwillich, C.W. (1982). Respiration during sleep in normal man. *Thorax*, 37, 840-844.
- Douglas, N.J. (1998). Systematic review of the efficacy of CPAP. *Thorax*, 53, 414-15
- Engleman, H.M., Chelshire, K.E., Deary, I.J., & Douglas, N.J. (1993). Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway pressure for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*, 48 (9), 911-4.
- Engleman, H.M., Martin, S.E., Deary, I.J., & Douglas, N.J. (1994). Effects of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnea/hypopnea syndrome. *Lancet*, 343, 572-5.
- Engleman, H.M., Kingshott, R.N., Wraith, P.K., Mackay, T.W., Deary, I.J., & Douglas, N.J. (1999). Randomized placebo-controlled crossover trials of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 159 (2), 461-7.
- Ficker, J.H., Feistel, H., Moller, C., Merkl, M., Dertinger, S., Siegfried, W., & Hahn, E.G. (1997). Changes in regional CNS perfusion in obstructive sleep apnea syndrome: initial SPECT studies with injected nocturnal 99mTc-HMPAO. *Pneumologie*, 51(9), 926-30.
- Findley, L., Barth, J.T., Powers, D.C., Wilhoit, S.C., Boyd, D.G., & Scratt, P.M. (1986). Cognitive impairment in patients with sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest*, 90, 686-690.
- Fischer, A.Q., Chaudhary, B.A., Taormina, M.A., & Akhtar, B. (1992). Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest*, 102(5), 1402-6.
- Fleury, B., Chabolle, F., Laffont, F., Schlegel, H., Launois, S., Ferrey-Hannin, D., Meyer, B., & Derenne, J.P. (1989). Effets à trois mois de l'UPPP dans le traitement du syndrome d'apnées obstructives du sommeil de l'adulte. *Rev. Mal. Respir.*, 6: 519-24.
- Furster, J.M. (1989). *The prefrontal cortex: anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe*, 2nd ed. New York: Raven Press
- Gastaut, H., Tassinari, C.A., & Duron B. (1965). Étude polygraphique des manifestations épisodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick. *Rev. Neurol.*, 112, 568-79.
- Georges, C.F.P., Boudreau, A.C., Smiley, A. (1997). Effects of nasal CPAP on simulated driving performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*, 52, 648-53.

- Georges, C.P.F., Boudreau, A.C., Smiley, A. (1996). Comparison of simulated driving performance in narcolepsy and sleep apnea patients. *Sleep*, 19(9), 711-17.
- Gold, A.R., Schwartz, A.R., Bleecker, E.R., & Smith, P.L. (1986). The effects of chronic nocturnal oxygen administration upon sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 134, 925-9.
- Goldman-Rakic, P.S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In F. Plum and V.B. Mountcastle (eds.), *Handbook of physiology, Section 1: The Nervous System, Vol. V. Higher functions of the brain*, Part 1. Bethesda, Md.: American physiological society, 373-417.
- Gould, G.A., Whyte, K.F., & Rhind, G.B. (1990). The sleep hypopnea syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 142, 295-300.
- Greenberg, G.D., Watson, R.K., & Deptula, D. (1987). Neuropsychological dysfunction in sleep apnea. *Sleep*, 10, 254-62.
- Guilleminault, C., Tilkian, A., & Dement, W.C. (1976). The sleep apnea syndromes. *Annu. Rev. Med.*, 27, 465-84.
- Guilleminault, C., & Dement, W.C. (1978). Sleep apnea syndromes and related sleep disorders. In: Williams RL and Karacan I, (Eds.). *Sleep disorders: diagnosis and treatment*. New York: Wiley.
- Guilleminault, C., Partinen, M., Quera-Salva, M.A., Hayes, B., & Dement, W.C., Nino-Murcia, G. (1988). Determinants of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest*, 24, 32-37.
- Guilleminault, C. (1994). Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnoea. In: Kryger MH, Roth T, and Dement WC, (Eds.). *Principles and practice of sleep medicine*, Philadelphia, Saunders 2nd edition., 667-677.
- Guilleminault, C., Stoohs, R., Clerk, A., Cetel, M., & Maistro, P. (1993). A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest*, 104, 781-7.
- Hayakawa, T., Terashima, M., Kayukawa, Y., Ohta, T., & Okada, T. (1996). Changes in cerebral oxygenation and hemodynamics during obstructive sleep apneas. *Chest*. 109-4: 916-21.
- Helkala, E.L., Hänninen, T., Könönen, M., Hartikainen, P., Partanen, J., Partanen, K., Vainio, P., Hallikainen, M., Laakso, M.P., Soininen, H., & Riekkinen, P. Sr. (1996). Slow-wave activity in the spectral analysis of the electroencephalogram and volumes of hippocampus in subgroups of alzheimer's disease patients. *Behavioral Neuroscience.*, 6, 1235-1243.

- Hudgel, D.W., & Harasick, T. (1990). Fluctuation in timing of upper airway and chest wall inspiratory muscle activity in obstructive sleep apnea. *J. Appl. Physiol.*, 69, 443-50.
- Jacobsen, C.F. (1935). Functions of frontal association area in primates. *Arch. Neurol. Psychiatry*, 33, 558-69.
- Jasper, H.H. (1958) The ten-twenty system of the international Federation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 10, 371-375.
- Jenkinson, C., Davies, R.J., Mullins, R., & Stradling, J.R. (1999). Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet*, 353(9170), 2100-5.
- Johns, M.W. (2000). Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J. Sleep Res.* 9, 5-11.
- Jones, B.E. (1990). Influence of brainstem reticular formation, including intrinsic monoaminergic and cholinergic neurons, on forebrain mechanisms of sleep and waking. In: M. Mancia & G. Marini. *The diencephalon and sleep*. New York: Raven Press, 31-48.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., & Jessell, T.M. (1991). The basal ganglia. In: *Principle of neural science*, third edition: Appleton and Lange, 656.
- Kass, J.E., Akers, S.M., Bartter, T.C., & Pratter, M.R. (1996). Rapid-eye-movement-specific-disordered breathing: a possible cause of excessive daytime sleepiness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 154: 167-9.
- Kimoff, R.J., Olha, A.E., Charbonneau, M., Cheong, T.H., Cosio, M.G., & Gottfried, S.B. (1994). Mechanisms of apnea termination in obstructive sleep apnea: role of mechanoreceptor and chemoreceptor stimuli. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 149, 707-14.
- Kischinovsky, G., Jennum, P., Mortenssen, E.L., & Wildschiodtz, G. (1987). Cognitive impairment in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Research*, 16, 370.
- Kotterba, S., Rasche, K. & Widdig, W. (1998). Neuropsychological investigations and event-related potentials in obstructive sleep apnea syndrome before and during CPAP-therapy. *J. Neurol. Sci.*, 159(1), 45-50.
- Kraaier, V., Van Huffelen, A.C., & Wieneke, G.H. (1988). Quantitative EEG changes due to hypobaric hypoxia in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 69: 303-312.

- Kraaier, V., Van Huffelen, AC., & Wieneke, G.H.(1988). Changes in quantitative EEG and blood flow velocity due to standardized hyperventilation; a model of transient ischaemia in young human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 70: 377-387.
- Krieger, J., & Kurtz, D. (1978) EEG changes before and after apnea. In: Guilleminault C and Dement WC, editors. *Sleep apnea syndrome*. New York: Alan R. Liss, 161-176.
- Krueger, J.M., & Majde, J.A. (1995). Cytokines and sleep. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 106, 97-100.
- Kubin, L., Reignier, C., Tojima, H., Taguchi, A, & Pack, AI. (1994). Changes in serotonin level in the hypoglossal nucleus region during carbachol-induced atonia. *Brain research.* 645 (1-2): 291-302.
- Langanke, P., Podszus, T., Penzel, T. (1993). Influence of obstructive sleep apnea on right heart preload. *Pneumologie.* 47: 143-6.
- Lezak MD. (1993). Neuropsychological assessment. 2nd edition. New York. Oxford University Press.
- Maquet, P. (2000). Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J. Sleep Res.* 9, 207-31.
- Mayer, P., Dematteis M., Pepin, J., Wuyam, B., Veale, D., Vila, A., & Levy, P. (1999). Peripheral neuropathy in sleep apnea. A tissue marker of the severity of nocturnal desaturation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159: 213-19.
- Meurice, J.C., Paquereau, J., Neau, J.P., Caron, F., Dore, P., Ingrand, P., & Patte, F. (1997). Long-term evolution of daytime somnolence in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome treated by continuous positive airway pressure. *Sleep*, 20 (12), 1162-6.
- Meyer, J.S., Sakai, F., Karacan, I., Derman, S., & Yamamoto, M. (1980). Sleep apnea, narcolepsy, and dreaming: regional cerebral hemodynamics. *Annals of neurology.*, 7(5), 479-85.
- Meyer, J.S., Ishikawa, Y., & Hata, I. (1987) Cerebral blood flow in normal and abnormal sleep dreaming. *Brain & Cognition*, 6(3), 266-94.
- Miljeteig, H., Mateika, S., & Haiht, J.S. (1994). Subjective and objective assesement of uvulopalatopharyngoplasty for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 150, 1286-9.
- Milner, B. (1974) Hemispheric specialization: Scope and limits. In F.O. Schmidt and F.G. Worden (eds.), *The Neurosciences: Third study program*. Cambridge, Mass: MIT Press, 75-89.

- Mitler, M.M. (1982). The multiple sleep latency test as an evaluation for excessive somnolence. In: C. Guilleminault, editor. *Sleep and waking disorders: indications and techniques*. Menlo Park, California. Addison Wesley, 145-153.
- Mitler, M.M. (1993). Daytime sleepiness and cognitive functioning in sleep apnea. *Sleep*, 16(8), S68-70.
- Montplaisir, J., Bédard, MA. , Richer, F. & Malo, J. (1992). Neurobehavioral manifestations in obstructive sleep apnea syndrome before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep*, 15: S17-9.
- Morisson, F., Montplaisir, J., Petit, D., Nielsen, T., Malo, J., & Lavigne, G. (1998). Spectral analysis of wakefulness and REM sleep EEGs in patients with sleep apnoea syndrome. *Eur. Respir. J.* 11, 1135-1140.
- Munoz, A., Mayoralas, L.R., Barbe, F., Pericas, J., & Agusti, A.G. (2000). Long-term effects of CPAP on daytime functioning in patients with sleep apnoea syndrome. *Eur. Resp J.*, 15(4), 676-81.
- Naegelé, B., Thouvard, V., Pépin, J.L., Lévy, P., Bonnet, C., Perret, J.E., Pellat, J., & Feuerstein C. (1995). Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep*, 18, 43-52.
- Naegelé, B., Pepin, J.L., Levy, P., Bonnet, C., Pellat, J., & Feuerstein, C. (1998). Cognitive executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) after CPAP treatment. *Sleep*, 21(4), 392-7.
- Netick, A., Orem, J., & Dement, W.C. (1977). Neuronal activity specific to REM and its relationship to breathing. *Brain Res.*, 120, 197-207.
- Norman, S.E., Bonnie, E.L., & Cohn, M.A. (1986). Neuropsychological correlates of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Res.*, 15, 95.
- Okabe, S., Hida, W., Kikuchi, Y., Taguchi, O., Takishima, T., & Shirato, K. (1994). Upper airway muscle activity during REM and non-REM sleep of patients with obstructive apnea. *Chest*, 106,3: 767-73.
- Petit, D., Lorrain, D., Gauthier, S., & Montplaisir, J. (1992). Regional spectral analysis of the REM sleep EEG in mild to moderate Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 14, 141-145.
- Petit, D., Montplaisir, J., Lorrain, D., & Gauthier, S. (1992). Spectral analysis of the rapid eye movement sleep electroencephalogram in right and left temporal regions: a biological marker of Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 32, 172-176.

- Philip, P., Stoohs, R., & Guilleminault, C. (1994). Sleep fragmentation in normals: a model for sleepiness associated with upper airway resistance syndrome. *Sleep*, 17(3), 242-47.
- Pollmächer, T., Schreiber, W., Gedewill, S., Vedder, H., Fassbender, K., Wiedermann, K., Trachsel, L., Galanos, C., & Holsboer, F. (1993). Influence of endotoxin on nocturnal sleep in humans. *Am. J. Physiol.* 264, R1077-R1083.
- Polo, O., Berthon-Jones, M., Douglas, N.J., & Sullivan, C.E. (1994). Management of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Lancet*, 344, 656-60.
- Powell, N.B., Riley, R.W., & Robinson, A. (1998). A surgical management of obstructive sleep apnea syndrome. *Clin. Chest Med.*, 19, 77-86.
- Rechtschaffen A, Kales A A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain Information Service/Brain Research Institute: Los Angeles 1968.
- Remmers, J.E., De Groot, W.J., Sauerland, E.K., & Anch, A.M. (1978). Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J. Appl. Physiol.*, 44, 931-8.
- Riley, R.W., Powell, N.B., & Guilleminault, C. (1993). Obstructive sleep apnea syndrome: a review of 306 consecutively treated surgical patients. *Otolaryngol. Haed Neck Surg.*, 108(2), 117-25.
- Risser, M.R., Ware, C., Freeman, F.G. (2000). Driving simulation with EEG monitoring in normal and obstructive sleep apnea patients. *Sleep*, 23, 393-8.
- Roehrs, T., Merlotti, L., Petrucelli, N., Stephanski, E., & Roth, T. (1989). Predictors of objective level of daytime sleepiness in patients with sleep-related breathing disorders. *Chest*, 95, 1202-6.
- Roehrs, T., Merrion, M., Pedrose, B., Stephanski, E., Zorick, F., & Roth, T. (1995). Neuropsychological function in obstructive sleep apnea syndrome compared to chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep*, 18, 382-8.
- Roehrs, T., Merlotti, L., Petrucelli, E.S., & Roth, T. (1994). Experimental sleep fragmentation. *Sleep*, 17(5), 438-43.
- Sangal, R.B., Thomas, L., & Mitler, M.M. (1992). Disorders of excessive sleepiness: treatment improves ability to stay awake but does not reduce sleepiness. *Chest*, 109, 699-703.
- Saletu, B., Grünberger, J., Anderer, P., Linzmyer, L., & König, P. (1996). On the cerebro-protective effects of caroverine, a calcium-channel blocker

and antigitamatergic drug: double-blind, placebo-controlled, EEG mapping and psychometric studies under hypoxia. *Br. J. Clin. Pharma.*, 41, 89-99.

Schmidt-Nowara, W., Lowe, A.A., & Wiegand, L. (1995). Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: A review. *Sleep*, 18: 501-9.

Sforza, E., & Krieger, J. (1992). Daytime sleepiness after long-term continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea syndrome. *J. Neurol. Sci.*, 110, 21-6.

Sforza, E., Krieger, J., & Petiau, C. (1998). Nocturnal evolution of respiratory effort in obstructive sleep apnea syndrome: influence on arousal threshold. *Eur. Respir. J.*, 12, 1257-63.

Shepard, J.W. (1993). Excessive daytime sleepiness, upper airway resistance, and nocturnal arousals. *Chest*, 104, 665-6.

Shoham, S., Davenne, D., Cady, A.B., Dinarello, C.A., & Krueger, J.M. (1987). Recombinant tumor necrosis factor and interleukin 1 enhance slow wave sleep. *Am. J. Physiol. Soc.*, R142-R149.

Sloan, K., Craft, S., & Walsh, J.K. (1989). Neuropsychological function in obstructive sleep apnea with and without hypoxemia. *Sleep Res.*, 18, 304.

Stellate Systems Reg Rhythm 9.1. Montréal, 1991.

Steriade, M., Sakai, K., & Jouvet, M. (1984). Bulbo-thalamic neurons related to thalamocortical activation processes during paradoxical sleep. *Exp. Brain Res*; 54: 463-475.

Steriade, M., Datta, S., Paré, D., Oakson, G., & Curro Dossi, R. (1990). Neuronal activities in brainstem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *J. Neurosci*; 10: 2541-59.

Strobel, R.J., & Rosen, R.C. (1996). Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep*, 19, 104-15.

Strohl, K.P., & Redline, S. (1996). Recognition of obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 154, 279-89.

Strohl, K.P. (1996) Tumor necrosis factor and sleep apnea. *Am. J. respir. Crit. Care Med.*, 153(3), 893.

Sullivan, C.E., & Issa, F.G. (1980). Pathophysiological mechanisms in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 3: 235-46.

- Sullivan, C.E., Issa, F.G., Berthon-Jones, M., & Eves, L. (1981). Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nose. *Lancet*, 1,862-865.
- Svanborg, E., & Guilleminault C. (1996). EEG frequency changes during sleep apneas. *Sleep*, 19, 248-254.
- Szelies, B., Mielke, R., Herholz, K., Heiss, W.D. (1994). Quantitative topographical EEG compared to FDG PET for classification of vascular and degenerative dementia. *Electroencephalography and clinical neurophysiology.*, 91,131-139.
- Task Force. (1992). A preliminary report from the sleep disorders atlas task force of the American Sleep Disorders Association: EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep*, 15, 174-184.
- Telakivi, T., Kajaste, S., Partinen, M., Koskenvuo, M., Salmi, T., & Kaprio, J. (1988). Cognitive function in middle-aged snorers and controls: Role of excessive daytime somnolence and sleep related hypoxic events. *Sleep*, 11, 454-462.
- Teran-Santos, J., Jimenez-Gomez, A., Cordero-Guevara, J.(1999). The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N. Engl. J. Med.* 340, 847-51.
- Uthgemannt, D., Schoolmann, D., Pietrowsky, R., Fehm, H.L., & Born, J. (1995). Effects of sleep on the production of cytokines in humans. *Psychomatic Med.*, 57, 97-104.
- Valencia-Floes, M., Bliwise, D.L., Guilleminault, C., Cilveti, R., & Clerk, A. (1996). Cognitive function in patients with sleep apnea after acute nocturnal nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment: sleepiness and hypoxemia effects. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* , 18(2), 197-210.
- Van der Worp , HP., Kraaier, V., Wieneke, GH., & Van Huffelen, AC. (1991). Quantitative EEG during progressive hypocarbia and hypoxia. Hyperventilation induced EEG changes reconsidered. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*; 79(5): 355-41.
- Vgontzas, A.N., Tan, T.L., Bixler, E.O., Martin, L.F., Shubert, D., & Kales, A. (1994). Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch. Intern. Med.*, 154, 1705-1711.
- Vgontzas, A.N., Papanicolaou, D.A., Bixler, E.O., Kales, A., Tyson, K., & Chrousos, G.P. (1997). Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 82, 1313-1316.

- Vgontzas, A.N., Bixler, E.O., Tan, T.L., Kantner, D., Martin, L.F., & Kales, A. (1998). Obesity without sleep apnea is associated with daytime sleepiness. *Archives Int. Med.*, 158,1333-1337.
- Walsleben, J.A., O'Malley, E.B., Bonnet, K., Norman, R.G., & Rapoport, D.M. (1993). The utility of topographic EEG mapping in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 16, 76-8.
- Watson, R., Greenberg, G., & Deptula, D. (1985). Neuropsychological deficits in sleep apnea. *Sleep Res.*, 14, 136.
- Webster, HH., Jones, BE. (1988). Neurotoxic lesions of the dorsolateral pontomesencephalic tegmentum-cholinergic cell area in the cat. II. Effects upon sleep-waking states. *Brain Res*; 458: 285-302.
- Weitzman, E.D. (1979). The syndrome of hypersomnia and sleep-induced apnea. *Chest*, 75, 414-415.
- Wetmore, S.J., Henderson, C., Doshier, N.W. & Milligan, L.B. (1988). Auditory brainstem response in obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*, 98, 499-501.
- Wittig, R.M., Zorick, F., & Conway, J. (1986) Normalization of the MSLT after six weeks of CPAP for sleep apnea syndrome. *Sleep Res.*, 15, 185.
- Yamamoto, H., Akashiba, T., Kosaka, N., Ito, D., & Horie, T. (2000). Long-term effects nasal continuous positive airway pressure on daytime sleepiness, mood, traffic accidents in patients with obstructive sleep apnea. *Resp. Med.*, 94(1), 87-90.
- Young, T.B., Palta, M., Dempsey, J.A., Skatrud, J.B., Webwe, S., & Badr, S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.*, 328, 1230-5