

Université de Montréal

Caractérisation de la substance grise cérébrale dans l'apnée obstructive du sommeil chez les personnes
d'âge moyen et âgées

Par

Marie-Ève Martineau-Dussault

Département de psychologie, Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Philosophie
en Psychologie, option Neuropsychologie Clinique, profil recherche/intervention

24 mai 2024

© Marie-Ève Martineau-Dussault, 2024

Université de Montréal

Département de psychologie, Faculté des Arts et des Sciences

Cette thèse intitulée

Caractérisation de la substance grise cérébrale dans l'apnée obstructive du sommeil chez les personnes d'âge moyen et âgées

Présentée par

Marie-Ève Martineau-Dussault

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Antonio Zadra, Président-rapporteur

Nadia Gosselin, Directrice de recherche

Louis De Beaumont, Membre du jury

Sylvia Villeneuve, Examinatrice externe

Résumé

L'apnée obstructive du sommeil (AOS) est l'un des troubles du sommeil les plus fréquents chez l'adulte et sa prévalence augmente avec l'âge. Elle se caractérise par des arrêts répétés de la respiration au cours du sommeil, menant à la présence de fragmentation du sommeil et à de l'hypoxémie intermittente. Lorsque non traité, ce trouble peut mener à diverses conséquences non négligeables sur la santé des individus qui en sont atteints, incluant sur la santé du cerveau. L'AOS est d'ailleurs de plus en plus reconnue comme étant un possible facteur de risque de déclin cognitif et de démence. Dans ce contexte, quelques études transversales ont caractérisé le volume de la substance grise cérébrale chez des adultes vieillissants atteints d'AOS, avec des résultats variables. En effet, certaines études ont noté de plus grands volumes de substance grise chez les personnes avec une AOS plus sévère, alors que d'autres ont retrouvé des plus petits volumes chez cette même population. Ce qui explique la variabilité entre les études demeure à ce jour mal compris, bien que certaines hypothèses aient émergé.

Ainsi, cette thèse vise à évaluer l'association entre la sévérité de l'AOS et le volume de substance grise cérébrale chez des personnes d'âge moyen et âgées de manière transversale et longitudinale. La première étude de cette thèse se base sur des techniques de neuroimagerie afin d'évaluer les liens entre la sévérité de l'AOS et le volume de la substance grise cérébrale des sous-régions du lobe temporal médian, soit l'hippocampe, le cortex entorhinal et le cortex parahippocampique. Celles-ci ont été ciblées puisqu'elles peuvent être affectées tôt dans la progression de la pathologie de la maladie d'Alzheimer (MA). De plus, nous avons testé l'effet d'une correction de la portion d'eau libre sur les volumes cérébraux. Finalement, nous avons comme objectif de mieux comprendre si certaines caractéristiques démographiques ou cliniques de nos participants pouvaient avoir un impact sur les associations observées. Nous avons observé qu'une AOS plus sévère était associée à des volumes de substance grise plus grands de certaines sous-régions du lobe temporal médian (hippocampe et cortex entorhinal), mais seulement chez des groupes de participants spécifiques, soit les femmes, les participants plus âgés et ceux présentant un trouble cognitif léger de type amnésique. Le fait d'apporter une correction pour la portion d'eau libre aux volumes mesurés a rendu non significatives les associations observées. Il est donc possible que la présence accrue d'eau extracellulaire, suggérant de l'œdème cérébral, puisse expliquer la présence de plus grands volumes chez les participants présentant une AOS plus sévère.

La deuxième étude visait quant à elle à évaluer les changements structurels des sous-régions du lobe temporal médian associés à la sévérité de l'AOS chez des personnes d'âge moyen et âgées sur une période d'environ 2 ans. Nous avons démontré que chez nos participants n'ayant pas utilisé un traitement pour l'AOS, la présence d'interaction entre la sévérité de l'AOS et l'âge permettait d'expliquer les changements annuels de volume de substance grise. De fait, les participants plus jeunes de notre échantillon (< 65 ans) avec une AOS plus sévère présentaient un plus grand taux de changement annuel de volume de substance grise, soulignant la présence d'hypertrophie dans ce sous-groupe. Ceci a été mis en lumière pour l'ensemble des sous-régions du lobe temporal médian. Chez les participants âgés entre 65 et 75 ans, aucune association entre la sévérité de l'AOS et les changements de volume au fil du temps n'a pu être soulignée. Les participants plus âgés (> 75 ans) avec une plus grande sévérité d'AOS présentaient quant à eux une plus grande atrophie au fil du temps dans certaines régions, soit l'hippocampe et le cortex entorhinal. Ces résultats supportent donc une hypothèse biphasique des changements au niveau de la substance grise cérébrale chez les gens présentant de l'AOS, avec une première phase caractérisée par des augmentations de volume chez les adultes plus jeunes, menant éventuellement à de l'atrophie chez les personnes plus âgées.

Cette thèse permet d'avoir un portrait plus clair sur la nature des changements et des mécanismes impliqués dans l'association entre la sévérité de l'AOS et les volumes de substance grise. L'un des apports importants est l'utilisation d'une nouvelle méthodologie afin d'obtenir une portion d'eau libre, ce qui a permis de mieux comprendre l'apport potentiel de mécanismes pouvant sous-tendre les changements structuraux observés, notamment l'œdème cérébral. De plus, l'évaluation des caractéristiques individuelles des participants a permis d'expliquer partiellement les incongruences entre les études précédentes. Dans le cadre des études incluses dans cette thèse, nous avons observé des changements plus marqués chez les femmes. Nous avons également pu démontrer que l'âge des individus atteints d'AOS pouvait influencer significativement le patron de changements observés. Les résultats de cette thèse pourraient donc permettre de mieux cibler les personnes avec AOS qui pourraient le plus bénéficier d'un traitement pour maintenir leur santé cérébrale.

Mots-clés : Apnée obstructive du sommeil, Neuroimagerie, Trouble cognitif léger, Vieillesse, Hippocampe, Cortex entorhinal, Substance grise, Imagerie par résonance magnétique.

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is one of the most common sleep disorders in adults, and its prevalence increases with age. It is characterized by repeated pauses in breathing during sleep, leading to sleep fragmentation and intermittent hypoxemia. If left untreated, this disorder can have numerous consequences, including on the brain's health. OSA is increasingly recognized as a risk factor for cognitive decline and dementia. In this context, cross-sectional studies have characterized brain gray matter volume in aging adults with OSA, with variable results. Indeed, some studies have noted greater gray matter volumes in people with more severe OSA, while others have found smaller volumes in this same population. What explains the variability between studies remains poorly understood, although some hypotheses have emerged.

Thus, this thesis aims to assess the association between OSA severity and cerebral gray matter volume in middle-aged and elderly individuals using cross-sectional and longitudinal designs. The first study in this thesis uses neuroimaging techniques to assess the links between OSA severity and cerebral gray matter volume of the medial temporal lobe subregions, i.e. the hippocampus, entorhinal cortex and parahippocampal cortex. These were chosen as they can be affected early in the progression of Alzheimer's disease (AD) pathology. We also corrected our brain volumes for free-water portion. Finally, we aimed to better understand whether certain demographic or clinical characteristics of our participants might have an impact on the associations observed. We noted that more severe OSA was associated with larger gray matter volumes in certain subregions of the medial temporal lobe (hippocampus and entorhinal cortex), but only in specific groups of participants: women, older participants and those with amnesic mild cognitive impairment. Correcting our volumes for free-water portion rendered the associations nonsignificant. It is therefore possible that the presence of extracellular water, suggestive of cerebral edema, could explain the presence of larger volumes in participants with more severe OSA.

The second study aimed to assess longitudinal structural changes associated with OSA severity in middle-aged and elderly people over a period of around 2 years. We found that in participants who did not use treatment for OSA, the presence of interactions between OSA severity and age were associated with the annual changes in gray matter volume. Indeed, younger participants (< 65 years old) in our sample with more severe OSA showed a greater rate of annual change in gray matter volume, highlighting the presence of hypertrophy in this subgroup. This was underlined in all medial temporal lobe subregions. In participants aged between 65 and 75, no association between OSA severity and volume changes over time could be highlighted. Older participants (>75 years old) with greater OSA severity showed greater

hippocampal and entorhinal cortex atrophy over time. These results therefore support a biphasic hypothesis of changes in cerebral gray matter in people with OSA, with an initial phase characterized by volume increases in younger adults, eventually leading to atrophy in older people.

This thesis provides a clearer picture of the nature of the changes and mechanisms involved in the association between OSA severity and gray matter volumes. An important contribution is the use of a new methodology to obtain a free-water portion, which allows to better understand the potential contribution of mechanisms that may underlie the structural changes observed, notably cerebral edema. In addition, the assessment of participants' individual characteristics helped to partially explain incongruities between previous studies. Indeed, in the studies included in this thesis, we observed more marked changes in certain subgroups of participants, notably women. We were also able to demonstrate that the age of individuals with OSA could significantly influence the pattern of changes observed, either gray matter hypertrophy or atrophy. The results of this thesis could therefore make it possible to target specific subgroups of individuals suffering from OSA who may be at greater risk of displaying changes in gray matter structure, and thus promote screening and treatment when necessary.

Keywords: Obstructive sleep apnea, Neuroimaging, Mild cognitive impairment, Aging, Hippocampus, Entorhinal Cortex, Grey Matter, Magnetic Resonance Imaging.

Table des matières

Résumé	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux	vii
Liste des figures	ix
Liste des sigles et abréviations.....	x
Remerciements.....	xii
Chapitre 1 : Introduction	1
1.1 L'apnée obstructive du sommeil.....	3
1.1.1 Définition et diagnostic de l'apnée obstructive du sommeil	3
1.1.2 Prévalence et facteurs de risque.....	5
1.1.3 Traitements.....	6
1.2 Déclin cognitif, trouble cognitif léger et démence.....	8
1.2.1 Le trouble cognitif léger	10
1.2.2 Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA).....	12
1.2.3 Matière grise cérébrale.....	15
1.2.4 Imagerie de diffusion	16
1.3 AOS, déclin cognitif et démence	19
1.3.1 Troubles cognitifs associés à l'AOS	19
1.3.2 Études auprès de grandes cohortes.....	20
1.3.3 Mécanismes pouvant expliquer les liens entre AOS et démence	22
Chapitre 2 : Article de revue de la littérature	27
2.1 Revue de la littérature : Obstructive sleep apnea and the brain: a focus on grey and white matter structure	27
Chapitre 3 : Objectifs et hypothèses	60
3.1 Questions en suspens	60
3.2 Objectifs et hypothèses	61

Chapitre 4: Partie expérimentale	64
4.1 Article 1: Medial temporal lobe and obstructive sleep apnea: effect of sex, age, cognitive status and free-water	64
4.2 Article 2 : Longitudinal gray matter volume changes are age-dependent in obstructive sleep apnea	106
Chapitre 5: Discussion générale	159
5.1 Résumé des principales conclusions des études.....	159
5.2 Principales contributions de la thèse	160
5.3 Prévention de la démence	164
5.3.1 Niveau d'éducation	165
5.3.2 Hypertension artérielle, diabète, obésité et inactivité physique.....	166
5.3.3 Dépression	168
5.3.4 Liens avec le sommeil et l'AOS.....	169
5.4 Rôle des neuropsychologues dans les bonnes habitudes de sommeil	171
5.5 Avenues futures	174
5.6 Conclusions	179
Références bibliographiques.....	181

Liste des tableaux

Chapitre 4 : Partie expérimentale

4.1 Article 1: Medial temporal lobe and obstructive sleep apnea: effect of sex, age, cognitive status and free-water

Table 1. Results from the principal component analysis of respiratory and sleep variables 71

Table 2. Demographic, clinical, and polysomnographic characteristics of participants according to OSA severity..... 79

Table 3. Significant multiple linear regression results for analyses with OSA severity markers and medial temporal subregional volumes 81

Table S1. Neuropsychological measures per cognitive domain and number of participants per test included in the final sample 101

Table S2. Demographic, clinical and polysomnographic characteristics of participants stratified by sex..... 102

Table S3. Demographic, clinical and polysomnographic characteristics of participants stratified by age. 103

Table S4. Demographic, clinical and polysomnographic characteristics of participants stratified by cognitive status (cognitively unimpaired versus amnesic mild cognitive impairment). 104

4.2 Article 2: Longitudinal gray matter volume changes are age-dependent in obstructive sleep apnea

Table 1. Demographic and clinical variables of participants at baseline. 130

Table 2. Significant moderation analyses for predicting GM changes for regions of interest in non-treated participants 133

Table S1. Neuropsychological measures per cognitive domain at baseline and number of participants per test included in the final sample. 143

Table S2. Results of multiple linear regression analysis between OSA severity markers and GM volume longitudinal changes in all non-treated participants 147

Table S3. Additional conditional effect of log AHI at values of the moderator (age) using the Johnson-Neyman method..... 148

Table S4. Additional conditional effect of log ODI at values of the moderator (age) using the Johnson-Neyman method..... 149

Table S5. Complete table of moderation analyses for predicting GM changes for regions of interest in non-treated participants, with age as the moderating variable..... 150

Table S6. Complete table of moderation analyses for predicting GM changes for regions of interest in non-treated participants, with sex as the moderating variable. 154

Liste des figures

Chapitre 2 : Article de revue de la littérature

2.1 Revue de la littérature : Obstructive sleep apnea and the brain: a focus on grey and white matter structure

Figure 1. Hypothetical biphasic model of GM and WM structural changes in OSA..... 41

Chapitre 4 : Partie expérimentale

4.1 Article 1: Medial temporal lobe and obstructive sleep apnea: effect of sex, age, cognitive status and free-water

Figure 1. Study participant flow chart. 78

Figure 2. Associations between hypoxemia severity and entorhinal cortex by age groups. 82

Figure 3. Associations between OSA severity markers and medial temporal volumes in women and men. 83

Figure 4. Associations between Hypoxemia and hippocampal volumes in aMCI participants and controls. 84

4.2 Article 2: Longitudinal gray matter volume changes are age-dependent in obstructive sleep apnea

Figure 1. Study participant flow chart. 136

Figure 2. Significant associations between the baseline OSA severity markers and GM changes among non-treated participants, moderated by age. 137

Figure 3. Significant associations between GM longitudinal changes and RAVLT scores..... 139

Figure S1. Simplified conceptual representation of the moderation model. 146

Liste des sigles et abréviations

Version anglaise

A β	Amyloid-beta
AHI	Apnea-hypopnea index
AD	Alzheimer's disease
AD	Axial diffusivity
ApoE4	Apolipoprotein E4
BMI	Body mass index
CI	Confidence interval
CE	Conditional Effects
CPAP	Continuous positive airway pressure
DTI	Diffusion tensor imaging
e.g.	For example
Fig	Figure
FA	Fractional anisotropy
FW	Free-water
FWE	Family-wise error
GM	Gray/grey matter
i.e.	That is
MCI	Mild cognitive impairment
aMCI	Amnesic mild cognitive impairment
MD	Mean diffusivity
MRI	Magnetic resonance imaging
MTL	Medial temporal lobe
PCA	Principal components analysis
ODI	Oxygen desaturation index
RD	Radial diffusivity

Version française

-	Beta-amyloïde
IAH	Index d'apnée-hypopnée
MA	Maladie d'Alzheimer
-	Apolipoprotein E4
IMC	Indice de masse corporelle
PPC	Pression positive continue
DNF	Dégénérescence neurofibrillaire
DSM-5	Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles mentaux, 5 ^e édition
p.ex.	Par exemple
-	Figure
c.-à-d.	C'est-à-dire
LCR	Liquide céphalo-rachidien
TCL	Trouble cognitif léger
TCLa	Trouble cognitif léger amnésique
IRM	Imagerie par résonance magnétique

REM	Rapid-eye movement		
ROI	Region of interest		
		TEP	Tomographie par émission de positrons
TIV	Total intracranial volume		
VBM	Voxel-based morphometry		
WM	White matter		
WMH	White matter hyperintensities		
yo	Years old		

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement ma directrice de thèse, Nadia Gosselin. Je te remercie de m'avoir accueilli dans ton laboratoire et de m'avoir fait découvrir le passionnant domaine de la recherche sur l'apnée obstructive du sommeil dans le vieillissement. Nadia possède plusieurs qualités inspirantes, incluant sa présence apaisante, son dévouement à ses multiples projets professionnels et sa recherche constante d'équilibre. Nadia, merci pour ton support, ta confiance et tes conseils. Les précieuses expériences que j'ai eu l'opportunité d'acquérir lors de mon passage dans ton laboratoire m'accompagneront tout au long de ma vie.

Je tiens également à remercier les incroyables collègues du laboratoire de Nadia avec lesquelles j'ai passé de très bons moments au cours des dernières années: Claire, Solenne, Samantha, Narges, Julie, Anne-Sophie, Mia et Charlotte. Vous êtes exceptionnelles et je suis certaine que vous avez toutes un brillant avenir devant vous. Un merci tout spécial à mon binôme qui a su grandement embellir mon parcours en recherche, Claire. Une chercheuse postdoctorale d'exception qui a contribué significativement à la qualité scientifique des études présentées dans cette thèse. Merci pour ton expertise et ton temps. D'un côté plus personnel, merci pour ton amitié qui aura été essentielle. Je remercie aussi les anciens étudiants du laboratoire qui étaient présents lors de mon arrivée et qui m'ont gentiment accueilli : Andrée-Ann, Héjar, Sirin, Katia, Erlan et Francis. Je remercie spécialement Andrée-Ann, avec qui j'ai eu le plaisir de collaborer étroitement sur l'article de revue inclus dans cette thèse. Elle possède un talent scientifique remarquable et travailler avec elle fut à la fois agréable et enrichissant. Un grand merci à l'ensemble de l'équipe du CÉAMS, sans qui aucun projet de recherche ne serait possible. Un merci tout spécial à Véronique Daneault, dont la présence est un atout incontestable à une équipe de recherche. Je remercie également Hélène Blais, Cynthia Thompson, Sonia Fréchette, Dominique Petit et Julie Carrier. Je tiens aussi à remercier toutes les personnes qui ont généreusement donné de leur temps afin de participer aux études.

Merci à tous les gens que j'ai croisés au cours de son long parcours académique, incluant toutes mes collègues de cohorte pour les beaux souvenirs. Une mention spéciale à Gabrielle, une amitié qui aura été cruciale au cours de ce doctorat et avec laquelle j'ai réalisé certains des plus

beaux travaux de ma carrière étudiante. Je te suis reconnaissante pour ton écoute et ta présence continue au cours des dernières années.

Je n'aurais pas pu être plus choyée dans les superviseurs d'internats cliniques que j'ai eu dans mon parcours, qui ont été des mentors exceptionnels, chacun à leur façon. Roxane Langlois, Stéphanie Sylvain-Roy, Vincent Chiasson, Mélanie Vendette et Régine Denesle, merci pour tout.

J'ai la chance d'être entourée de personnes exceptionnelles dans mon réseau personnel. Je remercie d'abord toute ma famille pour leur support inconditionnel. Un merci tout spécial à ma mère, Caroline, un véritable modèle de force et de résilience, dont la vitalité et le sens de l'humour ne cessent de m'épater. Je remercie aussi tous les Dussault et Claudia pour votre présence continue dans ma vie. Je remercie mon père, Alain. Merci pour tes nombreux encouragements et ta confiance en mes capacités depuis mon plus jeune âge. Tu me manques tous les jours. Je te dédie cette thèse.

Je souhaite également remercier mes amies, des personnes incroyables et brillantes qui ont su rendre ma vie plus belle, chacune à leur façon. Un merci spécial à mon petit groupe d'amies qui sont tellement précieuses pour moi : Ariane, Catherine, Flavie et Maud. Merci pour votre écoute, votre présence, les voyages, les fous rires, les nombreuses discussions et tous les autres beaux moments depuis maintenant plus de dix ans. Merci aussi à Chloé, une de mes amies d'enfance qui a toujours le don de me faire rire. Je remercie également Esther, une amie du bac avec laquelle converser fait toujours le plus grand bien.

Je termine en remerciant la personne qui m'a accompagnée au quotidien dans ce long périple, Niko. Ta grande vivacité d'esprit, ton désir continuel d'apprendre, ta loyauté et ta bienveillance m'impressionnent tous les jours. Je suis choyée de partager d'innombrables beaux moments avec toi et nos quatre bêtes féroces, que je remercie d'ailleurs pour leur réconfort (Shady, Coco, Lili et Blep, merci). Merci pour ton amour, ta patience, ton support, tes petites attentions au quotidien et tes nombreux encouragements qui auront été indispensables au cours des six dernières années.

Chapitre 1 : Introduction

Le sommeil fait partie intégrante du quotidien chez l'humain, quel que soit l'âge. Celui-ci occupe diverses fonctions importantes pour le bien-être physique et mental, incluant au niveau immunitaire, de l'expression des gènes, de la plasticité cérébrale, du métabolisme du glucose, de la sécrétion d'hormones, ainsi que de la consolidation des informations en mémoire (Besedovsky et al., 2012; de Vivo et al., 2017; Kim et al., 2015; Mackiewicz et al., 2007; Stickgold, 2005; Tononi & Cirelli, 2003). Ainsi, lorsque le sommeil est perturbé, ces différentes fonctions peuvent en être affectées, ce qui peut notamment se produire lorsqu'il y a présence d'un trouble de sommeil.

Certains troubles deviennent d'ailleurs plus prévalents avec l'âge, incluant l'apnée obstructive du sommeil (AOS). Néanmoins, une majorité d'adultes présentant de l'AOS ne sont pas diagnostiqués ni traités. Ce trouble du sommeil n'est toutefois pas sans conséquence pour la santé et peut augmenter les risques d'hypertension, d'athérosclérose, de diabète, d'accident vasculaire cérébral, de dépression et de troubles cognitifs (Gagnon et al., 2014; Sánchez-de-la-Torre et al., 2013). Plusieurs études ont d'ailleurs exploré les liens entre l'AOS et la démence. Certaines d'entre elles ont en ce sens observé une association entre l'AOS et des risques plus élevés de démence (Gosselin et al., 2019). Selon une méta-analyse, les adultes présentant de l'AOS non traitée sont 26% plus enclins à présenter un déclin cognitif ou une démence 3 à 15 ans plus tard (Leng et al., 2017). Cependant, les mécanismes physiologiques liant l'AOS à la démence demeurent hypothétiques et des incongruences au niveau des résultats entre les études sont relevées.

Des études ont montré une association entre les mesures d'imagerie par résonance magnétique (IRM) structurelle et l'AOS, notamment dans des régions impliquées dans la pathologie de la maladie d'Alzheimer (MA). La nature exacte de ces associations tend cependant à différer d'une étude à l'autre. Alors que la plupart des études transversales ont observé des volumes de substance grise plus petits dans diverses régions cérébrales chez les apnéiques, d'autres ont observé des volumes plus grands. Les mécanismes sous-jacents de ces augmentations de volume restent peu compris. Cependant, certaines hypothèses ont émergé,

incluant la présence d'une neuroinflammation, de gliose réactive et d'œdème cérébral (Baril, Martineau-Dussault, et al., 2021). De plus, il est possible que les caractéristiques individuelles des participants (notamment le sexe, l'âge, le statut cognitif et les comorbidités médicales) teintent les liens entre AOS et les changements structuraux. Enfin, très peu d'études se sont penchées sur les changements structurels au fil du temps.

Ainsi, l'objectif général de cette thèse est de mieux comprendre les liens entre la sévérité de l'AOS et la structure de régions cérébrales connues pour être impliquées dans la pathologie de la Maladie d'Alzheimer chez les personnes d'âge moyen et âgées. La première étude se concentre sur les liens entre l'AOS et les volumes de substance grise des sous-régions du lobe temporal médian, soit l'hippocampe, le cortex entorhinal et le cortex parahippocampique. Des analyses sur différents sous-groupes de notre échantillon (selon le sexe, l'âge et le statut cognitif) ont été effectuées afin de pouvoir mieux comprendre comment les caractéristiques individuelles des participants influencent les associations entre la sévérité de l'AOS et les volumes de substance grise. Une correction pour la portion d'eau libre (mieux connue en anglais : *free-water*) a été appliquée aux volumes de substance grise, ce qui a permis d'obtenir une estimation de l'œdème cérébral extracellulaire. Le deuxième article présente une étude longitudinale. Il a pour objectif principal d'explorer les liens entre la sévérité de l'AOS et les changements de volumes de substance grise au fil du temps des sous-régions du lobe temporal médian. De plus, certaines caractéristiques de nos participants (soit l'âge et le sexe) ont été incluses dans les analyses pour caractériser leur impact sur ces associations. Nous avons aussi exploré les liens entre les changements de volumes de substance grise et le déclin aux performances à un test de mémoire épisodique. Finalement, nous avons exploré l'impact du traitement par pression positive continue (PPC) sur les changements de substance grise.

Dans le chapitre 1 de cette thèse, une revue de la littérature entourant l'AOS chez l'adulte est présentée, incluant la définition, la prévalence de ce trouble du sommeil, ainsi que les principaux traitements offerts à ce jour. Par la suite, la littérature sur le trouble cognitif léger et la MA est explorée, incluant les changements structuraux rapportés dans le cadre de cette pathologie. Finalement, l'accent est mis sur les liens entre l'AOS et les troubles cognitifs chez une population vieillissante. Dans le chapitre 2, un article de revue de la littérature est présenté, discutant des principaux résultats de diverses études ayant exploré les associations entre l'AOS et la structure cérébrale (substance grise et substance blanche) de manière transversale et longitudinale. Un modèle hypothétique explicatif est également introduit dans le cadre de cet article. Au chapitre 3, les objectifs et les hypothèses de cette thèse seront précisés. Le chapitre 4 présente deux études originales et une discussion générale est présentée au chapitre 5.

1.1 L'apnée obstructive du sommeil

1.1.1 Définition et diagnostic de l'apnée obstructive du sommeil

L'AOS se caractérise par des arrêts transitoires et répétés de la respiration au cours du sommeil. Ceux-ci sont causés par des obstructions partielles (hypopnées) ou complètes (apnées) des voies aériennes supérieures, empêchant ainsi le passage de l'air. Afin d'effectuer le diagnostic d'AOS, un enregistrement polygraphique ou polysomnographique est effectué. Celui-ci permet notamment la détection des transitions de stades de sommeil et la présence d'éveils (dans le cas de la polysomnographie), de changements de la respiration et de la saturation en oxygène dans le sang. Grâce à cette évaluation, il est également possible de calculer l'indice d'apnée-hypopnée (IAH), qui correspond au nombre d'apnées ou d'hypopnées par heure de sommeil. Selon les critères de l'*American Academy of Sleep Medicine*, une apnée est considérée comme un arrêt complet du flot aérien d'au moins 10 secondes, tandis qu'une hypopnée est une diminution du

flot aérien d'au moins 50% accompagnée d'une désaturation en oxygène artérielle de plus de 3% ou d'un éveil (Berry et al., 2012). La sévérité de l'AOS est souvent déterminée par l'IAH en contexte clinique et de recherche. Chez l'adulte, la sévérité de l'AOS est déterminée selon les catégories suivantes : légère (IAH : entre 5 et < 15), modérée (entre 15 et < 30) ou sévère (IAH \geq 30) (Berry et al., 2012).

L'IAH continue à ce jour d'être le principal indice de sévérité de l'AOS, représentant une mesure générale de la pathologie. Néanmoins, son utilisation seule a été critiquée au cours des dernières années (Asghari & Mohammadi, 2013; Soori et al., 2022). En effet, certains arguments présentés sont que l'IAH représente essentiellement une mesure de la fréquence des événements respiratoires et met en quelque sorte sur un pied d'égalité les apnées et les hypopnées (Asghari & Mohammadi, 2013; Soori et al., 2022). Il est à noter qu'il existe d'autres marqueurs de la sévérité de l'AOS qui permettent d'étudier d'un peu plus près les principaux mécanismes associés à l'AOS. Ceci comprend l'hypoxémie intermittente, c'est-à-dire la baisse répétée du taux d'oxygène dans le sang. Lorsqu'il y a présence de diminution ou d'absence de flot aérien, ceci mène à la présence d'hypoxémie, soit une baisse du taux d'oxygène dans le sang. Cette hypoxémie est accompagnée d'une hypercapnie, soit une augmentation du taux de dioxyde de carbone dans le sang, ainsi que d'une hypoxie, soit une diminution du taux d'oxygène dans les tissus, dont le cerveau (Hajak et al., 1996). À ce jour, les principales variables liées à l'hypoxémie intermittente utilisées dans les études sont le temps passé sous un taux de saturation en oxygène dans le sang sous 90%, ou l'index de désaturation en oxygène de 3%, bien qu'il existe d'autres mesures qui reçoivent également une certaine attention (p.ex. saturation minimale en oxygène, saturation moyenne en oxygène). Les apnées et les hypopnées causent également de la fragmentation de sommeil, qui est liée à l'intrusion de courts éveils suivant les arrêts respiratoires tout au long de la nuit de sommeil. Ceci amène des modifications au niveau de

l'architecture du sommeil. En effet, on note chez les apnéiques une diminution de la quantité de sommeil lent profond et de sommeil paradoxal par rapport aux non apnéiques (Heinzer et al., 2001). La fragmentation du sommeil peut être étudiée plus spécifiquement en utilisant divers marqueurs, incluant l'indice de micro-éveils. Il existe d'autres variables visant à mesurer la sévérité de la fragmentation du sommeil dans le contexte de l'AOS, dont le nombre d'éveils associés à un événement respiratoire, ainsi que le nombre de transitions vers le stade de sommeil lent léger ou l'éveil (Baril et al., 2017; Gosselin et al., 2016).

1.1.2 Prévalence et facteurs de risque

L'AOS est un trouble du sommeil fréquent dans la population générale, soit entre 6 et 18% pour l'AOS modérée à sévère (IAH \geq 15 événements par heure), et sa prévalence augmente avec l'âge (Senaratna et al., 2017). Certaines études ont démontré que celle-ci pouvait même atteindre jusqu'à près de la moitié des individus âgés de plus de 60 ans (pour une revue, voir (Senaratna et al., 2017)). Bien que l'AOS soit hautement prévalente, elle demeure sous-diagnostiquée (Braley et al., 2018; Stansbury & Strollo, 2015). En effet, une étude a montré qu'environ seulement 8% des individus à haut risque d'AOS ont reçu un examen polysomnographique pour une évaluation diagnostique. Chez les individus testés, l'AOS a été confirmée dans environ 94% des cas (Braley et al., 2018).

Divers facteurs de risque sont associés à l'AOS, l'un des principaux étant l'obésité (Peppard et al., 2000). En effet, la présence de dépôts de tissus adipeux au niveau du pharynx augmente les risques d'obstruction lorsqu'il y a un relâchement musculaire au cours du sommeil (Peppard et al., 2000). Un autre facteur de risque important est l'âge. La hausse de la prévalence de l'AOS en lien avec le vieillissement serait notamment due à l'augmentation de tissus adipeux du cou, ainsi qu'à une diminution de l'activité des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures (Eckert & Malhotra, 2008; Osorio et al., 2022). Ainsi, une corrélation linéaire positive

est observée entre l'âge et la présence d'AOS chez les hommes (Huang et al., 2018). Or, un patron légèrement différent est observé chez les femmes, alors que la prévalence la plus élevée est notée entre 60 et 69 ans, avant de se stabiliser après 70 ans (Huang et al., 2018). L'un des facteurs de risque important de développement de l'AOS chez les femmes est le statut ménopausique. Ainsi, une hausse marquée de la prévalence est notée lorsque les femmes présentent un statut post-ménopausique (Jehan et al., 2016; Krüger et al., 2023). L'AOS est néanmoins systématiquement rapportée davantage chez les hommes que chez les femmes, avec un ratio variant de 2 à 3 :1 (Heinzer et al., 2015; Huang et al., 2018; Peppard et al., 2013; Tufik et al., 2010). Finalement, d'autres facteurs de risque incluent la morphologie crâniofaciale (circonférence du cou, dysmorphie mandibulaire ou maxillaire), être fumeur, ainsi que de présenter une hypertension artérielle, une maladie cardiaque ou un diabète (Avci et al., 2018; Bauters et al., 2016; Krishnan et al., 2014; Wetter et al., 1994).

1.1.3 Traitements

Lorsque l'AOS est diagnostiquée, un traitement peut être recommandé selon la sévérité du trouble et les conséquences diurnes qui y sont associées. Il existe différents traitements visant à réduire la présence d'AOS, dont le plus utilisé chez les adultes est le traitement par pression positive continue (PPC) (Patel & Guilleminault, 2016). Il s'agit d'un masque apposé sur le visage qui maintient les voies respiratoires ouvertes en exerçant une pression d'air continue pendant le sommeil. Il existe d'autres traitements, tels que les orthèses d'avancement mandibulaire, les interventions chirurgicales ou visant la perte de poids, quoique ceux-ci soient moins utilisés chez l'adulte (Jonas et al., 2017). Or, lorsqu'un traitement par PPC est recommandé, jusqu'à 42% des individus le refuseront et près de la moitié des individus ne l'utiliseront pas à long terme (Lee et al., 2017). Il s'agit toutefois d'un traitement hautement efficace qui permet de ralentir et même

potentiellement de renverser les effets néfastes qu'entraîne l'AOS sur la santé des individus, par exemple limiter la présence de somnolence diurne, des symptômes cardiovasculaires et cognitifs (Bucks et al., 2013).

Une étude a démontré que comparativement à d'autres troubles de santé (p. ex. cancer, arthrite, maladie cardiovasculaire et diabète), l'adhérence à un traitement pour un trouble du sommeil était globalement plus faible (DiMatteo, 2004). En lien avec l'AOS spécifiquement, plusieurs facteurs peuvent contribuer à cette adhérence limitée. Notamment, les patients présentant un IAH plus faible ont tendance à être moins adhérents au traitement (Lin et al., 2007). Ceci serait lié au fait qu'ils perçoivent le traitement comme ayant plus de désagréments que de bénéfices. Certains facteurs individuels peuvent aussi avoir un impact sur l'adhérence au traitement, ce qui inclue la présence de dépression, d'une personnalité de type D (affect négatif combiné avec la présence d'isolement social), d'un faible niveau d'auto-efficacité perçue et d'un statut socio-économique plus faible (Cayanan et al., 2019). De plus, la présence d'inconforts variés est aussi contributive, ce qui comprend une irritation de la peau du visage, de la gorge ou des yeux, de la congestion nasale, d'un sentiment de claustrophobie ou d'un dérangement lié au bruit produit par l'appareil (Cayanan et al., 2019; D'Rozario et al., 2016; Lin et al., 2007). Finalement, une compréhension limitée de l'importance du traitement combinée avec une éducation limitée fournie aux patients contribue à cette problématique (Shaukat et al., 2022).

L'apprentissage de techniques de désensibilisation à l'appareil (p. ex. porter le masque pendant la journée afin de s'habituer à la sensation sur son visage) pourrait contribuer positivement à l'adhérence au traitement chez les patients (Chernyak, 2020; Espiritu et al., 2020). De plus, des interventions cognitives comportementales ou d'entretien motivationnel visent à encourager les patients à adhérer au traitement (Bakker et al., 2019). Ces interventions peuvent comporter en plus de la psychoéducation, des exercices de relaxations, des vidéos présentant

des utilisateurs de traitement par PPC, ainsi que des interventions motivationnelles visant à augmenter le sentiment d'auto-efficacité. Comme le format des interventions tend énormément à varier entre les études (p. ex. en groupe ou en format individuel; le nombre de sessions et la durée de chacune; les thèmes abordés), il est difficile d'obtenir un portrait clair de l'impact que peuvent avoir de telles interventions. Bien qu'un impact positif à court terme ait été noté (Bakker et al., 2019; Richards et al., 2007), des études supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer en profondeur l'efficacité de ce type d'intervention sur l'adhérence au traitement à plus long terme.

1.2 Déclin cognitif, trouble cognitif léger et démence

Les démences, aussi nommées « trouble neurocognitif majeur » dans le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles mentaux, 5^e édition (DSM-5), représentent un enjeu de santé publique majeur. En effet, leur prévalence mondiale ne cesse d'augmenter, notamment en raison du vieillissement démographique. Celles-ci entraînent des changements cognitifs significatifs nuisant à la réalisation des activités de la vie quotidienne et domestiques des personnes qui en sont atteintes (Gale et al., 2018). Selon la nature de la pathologie, la symptomatologie associée peut varier grandement. Elle peut notamment inclure des problématiques au niveau des fonctions mnésiques, attentionnelles, exécutives, langagières et motrices, ainsi qu'au niveau comportemental, du jugement, de la cognition sociale et de l'humeur (Gale et al., 2018; McKhann et al., 2011). Selon l'Organisation mondiale de la Santé, il y aurait à l'heure actuelle environ 55 millions de personnes atteintes de démence à travers le monde. De plus, la Société canadienne de l'Alzheimer estime que près d'un million de Canadiens seront atteints d'une forme de démences d'ici 2030 (Armstrong, 2022).

La MA correspond à la forme la plus commune de démence. En effet, *l'Alzheimer's Association* estime que la MA correspond à environ 60-80% des cas de démence ("2022

Alzheimer's disease facts and figures," 2022). Elle affecterait majoritairement des individus âgés de plus de 65 ans (Matthews et al., 2019). Au niveau cognitif, la MA se caractérise principalement par des déficits au niveau des mécanismes d'apprentissage et de mémoire épisodique, bien que d'autres fonctions cognitives puissent également être atteintes au fil de la progression de la maladie. Les caractéristiques pathophysiologiques principales de la MA ont été découvertes par Dr. Alois Alzheimer au début du 20^e siècle : 1) l'accumulation de plaques bêta-amyloïde (A β) et 2) la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) associée à la protéine Tau (Alzheimer et al., 1995 ; Bloom, 2014). Ceci mène éventuellement à une mort neuronale dans diverses régions cérébrales, incluant des sous-régions du lobe temporal médian : le cortex entorhinal et l'hippocampe (Dubois et al., 2016; West et al., 1994). Bien qu'auparavant la croyance était que les atteintes cérébrales liées à la MA coïncidaient temporellement avec l'apparition des déficits cognitifs, il est reconnu depuis plusieurs décennies déjà que les processus pathologiques de la MA s'installeraient plutôt au cours d'une phase « préclinique », alors que le patient demeure cognitivement normal (Jack et al., 2013 ; Weiner et al., 2015). Ainsi, l'installation de ces processus se ferait de manière graduelle, pouvant même s'échelonner sur plus d'une trentaine d'années (Jack et al., 2010). Dans la phase « préclinique », les gens ne présentent pas d'atteintes cognitives objectivables par le biais de tests neuropsychologiques, mais peuvent néanmoins présenter un déclin cognitif subjectif, c'est-à-dire avoir l'impression d'avoir de moins bonnes fonctions cognitives qu'auparavant. Cette phase prodromale serait suivie par la présence d'un trouble cognitif léger (TCL), correspondant à une période de transition entre le vieillissement normal et le diagnostic d'une MA possible ou probable.

Il existe également d'autres types de démences, dont la démence vasculaire, la démence à corps de Lewy et la démence fronto-temporale. Tout comme la MA, la démence vasculaire a été associée à l'AOS, notamment en raison de ses comorbidités/associations importantes avec les maladies cardiovasculaires. En effet, l'AOS est reconnue comme étant un facteur de risque de

l'hypertension artérielle et pourrait même jouer un rôle sur l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux, les accidents ischémiques transitoires, ainsi que l'insuffisance cardiaque (Parish & Somers, 2004). La démence vasculaire se caractérise par la présence de déficits cognitifs et d'évidences de maladie cérébro-vasculaire par imagerie. Des symptômes cognitifs grandement hétérogènes peuvent être notés dans ce type de démence, en fonction du site de la lésion (Gorelick et al., 2011). Bien qu'il s'agisse du deuxième type de démence le plus commun après la MA, la présence d'une démence vasculaire causée uniquement par des facteurs vasculaires est plutôt rare (Bir et al., 2021). En effet, il est fréquent de retrouver d'autres types de démence de manière concomitante, particulièrement la MA. Inversement, la MA « pure » serait également peu commune (van der Flier et al., 2018). En effet, la présence d'une pathologie vasculaire serait fréquemment constatée lors de l'autopsie permettant de confirmer la présence de la MA (Snowdon et al., 1997 ; van der Flier et al., 2018).

1.2.1 Le trouble cognitif léger

Un TCL peut être diagnostiqué chez des personnes vieillissantes lorsqu'il y a présence d'un déclin cognitif objectif plus important que ce qui est normalement attendu chez les gens du même âge. Il ne faut toutefois pas que ce déclin cognitif ait une incidence importante sur la réalisation d'activités de la vie quotidienne, contrairement à la MA (Petersen et al., 1997). De plus, les personnes qui en sont atteintes ou l'entourage de celles-ci doivent présenter une plainte concernant leur fonctionnement cognitif au quotidien.

Alors que la conceptualisation initiale du TCL se concentrait spécifiquement sur les altérations de la mémoire, celle-ci a été révisée pour inclure deux grandes catégories de TCL : amnésique (des déficits au niveau des processus mnésiques doivent être présents) et non-amnésique (les processus mnésiques sont préservés). Dans les deux cas, il est possible de préciser si les atteintes sont à domaine simple (une seule fonction cognitive affectée) ou à domaines

multiples (plusieurs fonctions cognitives sont atteintes) (Petersen, 2004). Dans le DSM-5, l'équivalent du TCL est le « trouble neurocognitif léger », dont la définition et les critères diagnostiques sont largement similaires à ceux ayant été nommés précédemment. Il est possible de spécifier l'étiologie de ce trouble selon d'autres critères établis (p. ex. lié à la MA, à une dégénérescence frontotemporale, etc.).

Une révision des critères a été proposée par un groupe de travail du *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* en 2011 pour le diagnostic du trouble cognitif léger lié à la MA (Albert et al., 2011). Ce groupe a proposé des critères différents dans un contexte strictement clinique et dans un contexte de recherche. En plus des symptômes cliniques, les critères de recherche incluaient la présence de biomarqueurs de la MA. Ceux-ci étaient divisés en deux catégories. La première était l'accumulation de plaques A β , telle que mesurée par le liquide céphalo-rachidien (LCR) ou la tomographie par émission de positons (TEP). La deuxième catégorie de biomarqueurs serait détectable plus tard dans la pathologie que la précédente, reflétant quant à eux une lésion neuronale. Cette catégorie comprend premièrement les biomarqueurs de la pathologie Tau (mesurables par LCR sous forme de tau phosphorylé). D'autres exemples incluent l'atrophie hippocampique (mesurée par IRM) et une réduction du métabolisme du glucose dans les régions temporo-pariétales (mesurée par la TEP).

À la suite d'un diagnostic de TCL, environ 30% des individus progresseront vers une démence (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009). Depuis maintenant plus d'une décennie, il est reconnu que les individus qui vont développer une MA, plutôt que tout autre type de démence, ont plus souvent une atteinte type amnésique (TCLa), ce qui concorde avec les caractéristiques cliniques au cœur de la pathologie, soit les déficits mnésiques (Fischer et al., 2007; Grundman et al., 2004). Il existe plusieurs facteurs de risque de conversion liés au mode de vie, incluant la présence d'un régime alimentaire malsain (c.à.d., taux de gras saturé, sucre et sel élevés), être fumeur, avoir

une consommation excessive d'alcool et être physiquement inactif (Livingston et al., 2017; McGrattan et al., 2022). De plus, la présence de conditions médicales, comme des antécédents de traumatisme craniocérébral, d'épilepsie ou de maladies cardiométaboliques (comme le diabète et l'athérosclérose) est connue comme pouvant avoir un impact sur la conversion vers la démence (Javanshiri et al., 2018; Sivanandam & Thakur, 2012; Tai et al., 2023). Finalement, l'obésité, l'hypercholestérolémie, l'hypertension et la dépression sont liées au risque de conversion (Edwards III et al., 2019).

1.2.2 Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA)

Afin de diagnostiquer une démence de type Alzheimer dans un contexte clinique, il existe des critères établis par le *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* et la *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* en 1984. Ceux-ci sont encore aujourd'hui communément utilisés et permettent d'émettre un diagnostic « probable » ou « possible » de la MA (McKhann et al., 1984). Ces critères incluent premièrement la présence d'une démence, soit un déclin par rapport au fonctionnement antérieur dans au moins deux domaines cognitifs qui ne peut être expliqué par des altérations de la conscience (comme lorsqu'il y a présence d'un délirium, de la somnolence excessive ou d'un coma). De plus, ces éléments doivent nuire significativement au bon déroulement des activités de la vie quotidienne. L'évaluation se base sur l'historique du patient ainsi que sur une évaluation clinique, laquelle peut être effectuée sur la base d'outils de dépistage cognitif (p. ex. « *Montreal Cognitive Assessment*») et éventuellement confirmée par le biais d'une évaluation neuropsychologique complète. Un diagnostic « probable » de la MA peut être émis lorsqu'il y a présence de déficits dans au moins deux sphères cognitives incluant obligatoirement la mémoire. Il faut également que l'évolution des symptômes se soit déroulée de manière progressive, celle-ci pouvant

s'échelonne sur une période allant de plusieurs mois à des années. Les symptômes cliniques doivent être apparus entre 40 à 90 ans. Ce diagnostic peut être supporté par la présence d'une détérioration progressive d'autres fonctions cognitives que la mémoire (p. ex. langagière, motrice, visuo-perceptuelle) et par la présence d'antécédents familiaux de troubles cognitifs de nature similaire. Un diagnostic « possible » de MA peut quant à lui être privilégié lorsque le patient présente un développement atypique de la maladie (p. ex. lorsque le déclin cognitif est plutôt soudain) ou que l'étiologie semble mixte (p. ex. si une personne a subi une atteinte neurologique au cerveau pouvant avoir mené à des séquelles cognitives significatives, notamment à la suite d'un accident vasculaire cérébral). Finalement le diagnostic « certain » de la MA ne peut être émis que de manière post-mortem, étant donné qu'il nécessite des données histopathologiques qui ne peuvent être obtenues que dans le cadre d'une autopsie (McKhann et al., 1984).

En 2011, ces critères diagnostiques ont été révisés. Il existe maintenant trois catégories diagnostiques. Les deux premières étaient présentes dans la version des critères de 1984, soit la MA « probable » et la MA « possible ». Pour ce qui est de la troisième classification, celle-ci a été développée pour un usage exclusif dans un contexte de recherche, soit la « MA possible ou probable avec évidences de processus pathophysiologiques ». Ces critères laissaient donc une place aux différentes techniques in vivo dans le cadre du diagnostic, comme la présence de plaques A β , la DNF, l'atrophie hippocampique et le métabolisme du glucose. Ces éléments sont donc similaires aux critères proposés par ce même groupe pour le TCL la même année. En 2018, de nouveaux critères pour la recherche s'appuyant uniquement sur des mesures biologiques et non plus sur les symptômes cognitifs connus comme caractérisant la maladie ont fait leur apparition (Jack et al., 2018). Plus précisément, la présence conjointe de marqueurs amyloïde et tau permettait le diagnostic de la MA. D'autres marqueurs de dégénérescence pouvaient être utilisés de manière complémentaire (p.ex. atrophie à l'IRM). Ces nouveaux critères ont engendré

une certaine controverse, menant à la présence de recommandations de la part de l'*International Working Group* en 2021 (Dubois et al., 2021). Ce groupe a en ce sens soulevé diverses limitations des critères proposés pour la recherche. L'une de leurs principales critiques était que certains individus peuvent présenter les marqueurs pathophysiologiques de la MA, sans toutefois présenter de déclin cognitif objectivable. Peut-on vraiment émettre un diagnostic de MA sans les symptômes cognitifs qui ont été si longtemps au cœur de la maladie? Selon ce groupe, il faut faire la différence entre être à risque de progresser vers la MA (présence des biomarqueurs de la maladie sans déclin cognitif) et un diagnostic de la MA (présence des biomarqueurs de la maladie et déclin cognitif objectivable). Actuellement, le *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* et le *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* travaillent à la mise à jour des critères émis en 2018. Ceux-ci devraient être publiés en 2024 selon l'information disponible sur le site web de l'*Alzheimer's Association*. Ces nouvelles recommandations sont disponibles en format « brouillon » sur ce même site web (Jack, 2023). Avec l'information disponible actuellement, il est possible d'anticiper que la vision de ce groupe de travail diffère de celle de l'*International Working Group*. En effet, le *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* et le *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* propose que même sans déclin cognitif objectivable, une personne présentant les biomarqueurs de la maladie serait atteinte de la MA. Cette personne serait ainsi à risque d'avoir des symptômes cognitifs de sa maladie (Jack, 2023). La conceptualisation du diagnostic de la MA est donc en constante évolution, à mesure que les techniques permettant d'évaluer la présence des biomarqueurs de la maladie continuent de se peaufiner. Dans le cadre de la présente thèse, nous utiliserons uniquement les résultats aux tests neuropsychologiques afin de classer nos participants comme étant cognitivement sains ou présentant un trouble cognitif léger, n'ayant actuellement pas accès à des biomarqueurs de la MA dans nos cohortes.

1.2.3 Matière grise cérébrale

1.2.3.1 Aperçu de la technique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être utilisée pour évaluer de manière non invasive les anomalies structurelles du cerveau, telle que la présence d'une atrophie cérébrale. Pour ce faire, une image pondérée en T1 obtenue par IRM est employée. Il existe diverses techniques d'analyse de ces images visant à évaluer l'intégrité de la substance grise cérébrale, ce qui inclut notamment la morphométrie basée sur les voxels. Cette technique d'analyse comprend des étapes de normalisation spatiale, de segmentation des tissus (substance grise, substance blanche et LCR), d'une segmentation dans l'espace natif et d'un lissage des images. Ceci permet par la suite d'obtenir une comparaison voxel-à-voxel de densité de substance grise entre des groupes de participants. Une autre technique fréquemment utilisée est la volumétrie. Comme son nom l'indique, cette technique vise à obtenir une estimation du volume de substance grise cérébrale pour une région anatomique donnée. Ceci peut être effectué de manière automatique, par exemple avec un logiciel comme *FreeSurfer* (Iglesias et al., 2015). Il est également possible d'effectuer des tracés manuels, ce qui peut toutefois être coûteux en temps et ce qui requiert une grande expertise anatomique. Finalement, il est possible d'extraire une mesure d'épaisseur du cortex, correspondant à la distance entre les bornes internes (avant la substance blanche) et externes (avant le liquide céphalo-rachidien) de la substance grise corticale.

1.2.3.2 Continuum des changements de substance grise dans la MA

Dans le vieillissement normal, une diminution du volume cérébral global et une augmentation du volume ventriculaire sont notées, ce qui continue de s'accroître avec l'âge (Driscoll et al., 2009; Lockhart & DeCarli, 2014; Peters, 2006; Scallin et al., 2003). Les régions frontales et temporales seraient particulièrement affectées par les changements liés à l'âge (Fjell

et al., 2009). Chez les gens présentant un trouble cognitif léger de type amnésique, l'un des changements à l'IRM les validés est une atrophie hippocampique (La Joie et al., 2013). Plus précisément, celle-ci débiterait au niveau du sous-champ CA1 et s'accroîtrait au fur et à mesure que la pathologie s'installe (Jessen et al., 2006). Cette atrophie coïncide avec l'apparition des déficits mnésiques associée à la pathologie. On note également une diminution de volume du télencéphale basal, particulièrement du noyau basal de Meynert qui pourrait même se manifester avant l'atrophie hippocampique (Cantero et al., 2017; Sánchez-Benavides et al., 2018). Une atrophie des régions temporales (incluant le cortex entorhinal, parahippocampique et l'amygdale), du précuneus et du cortex cingulaire postérieur est également notée chez les gens présentant un trouble cognitif léger de type amnésique et ce, particulièrement chez les personnes progressant vers une démence (Apostolova et al., 2007; Whitwell et al., 2008). Dans la progression de la MA, ces mêmes régions présentent des atteintes plus prononcées (Whitwell et al., 2008). De plus, d'autres régions montrant des atteintes incluent le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal, et ces anomalies deviennent observables lorsque des déficits des fonctions exécutives et attentionnelles apparaissent (Pini et al., 2016). Finalement, aux stades les plus avancés de la pathologie, la présence d'atrophie généralisée est rapportée (Pini et al., 2016).

1.2.4 Imagerie de diffusion

1.2.4.1 Aperçu de la technique

Par le biais de l'IRM, il est possible d'obtenir une séquence d'imagerie par tenseur de diffusion permettant d'estimer l'intégrité des voies de substance blanche en mesurant les changements de diffusivité de l'eau (Madden et al., 2012). Au niveau des fibres de substance blanche, la diffusion des molécules d'eau est généralement restreinte, ce qui amène une

diffusion anisotropique, c'est-à-dire que le déplacement de l'eau s'effectue selon une direction préférentielle (Pierpaoli et al., 1996). En analysant cette séquence, on peut extraire des mesures principales de diffusion, soit l'anisotropie fractionnaire, la diffusivité moyenne, la diffusivité radiale et la diffusivité axiale (Alexander et al., 2007; Le Bihan et al., 2001). Un changement au niveau de l'anisotropie fractionnaire reflète une perte neuronale et d'une démyélinisation des fibres de substance blanche, tandis que la diffusivité moyenne est un marqueur de densité cellulaire et d'augmentation d'eau intracellulaire (Alexander et al., 2007). Quant à elles, il est possible que les réductions de diffusivités axiales et radiales puisse être des marqueurs plus spécifiques de dommages axonaux et de démyélinisation, mais ceci demeure encore incertain (Alexander et al., 2007). Finalement, une autre technique d'imagerie de diffusion permet l'évaluation de la portion d'eau libre extracellulaire, un proxy pour l'œdème cérébral (Dumont et al., 2019; Pasternak et al., 2009). Une diminution de la portion d'eau libre suggère une augmentation d'eau intracellulaire, donc un œdème intracellulaire, ou de la gliose réactive (Anderova et al., 2011; Baril et al., 2020; Montal et al., 2018), tandis qu'une portion d'eau libre plus élevée serait liée à la présence d'œdème extracellulaire, une condition liée à la mort neuronale (Liang et al., 2007).

1.2.4.2 Continuum des changements de substance blanche dans la MA

Dans le vieillissement normal, une diminution de l'anisotropie fractionnaire est observée de façon constante avec l'avancement en âge (Bender et al., 2016; Bennett et al., 2010; Burzynska et al., 2010). De plus, des changements de diffusivité sont notés, bien que le type de changements observés diffère entre les études. Par exemple, certains rapportent une augmentation de la diffusivité radiale, tandis que d'autres rapportent une diminution de celle-ci. Les changements de substance blanche au cours du vieillissement normal semblent suivre un gradient antérieur-postérieur (Bennett et al., 2010). Ainsi, les régions frontales et temporales seraient atteintes préalablement, contrairement aux régions occipitales (Bennett et al., 2010). Chez les individus

présentant un TCL, les changements notés ne sont pas constants entre les études. En effet, certaines études rapportent une diminution de l'anisotropie fractionnaire, mais aucun changement au niveau de la diffusivité (Zhang et al., 2007), tandis que d'autres notent une augmentation de la diffusivité, mais aucun changement au niveau de l'anisotropie fractionnaire (Agosta et al., 2011; Fellgiebel et al., 2004). Dans la MA, les études montrent que la MA est associée à une diminution de l'anisotropie fractionnaire et une augmentation de la diffusivité moyenne, radiale et axiale pour l'ensemble des voies de substance blanche (Agosta et al., 2011; Bozzali et al., 2002; Fellgiebel et al., 2004; Sexton et al., 2011; Zhang et al., 2007). De manière intéressante, des études récentes se sont penchées sur les projections de substance blanche provenant du Ch4/Noyau basal de Meynert du télencéphale basal. Comme mentionné ci-haut, il s'agit d'une des structures présentant les premiers signes de neurodégénérescence dans la pathophysiologie de la MA. Ces études ont pu mettre en lumière une augmentation de la diffusivité moyenne dans les voies de substance blanche cholinergique chez les gens présentant un TCL ou une MA comparativement aux participants cognitivement sains (Schumacher et al., 2022). De plus, ces changements étaient observés chez les patients en phase préclinique de la maladie rapportant un déclin cognitif subjectif, comparativement aux participants contrôles sans déclin cognitif subjectif (Nemy et al., 2022). Ceci souligne donc une atteinte précoce des circuits cholinergiques. Ces atteintes toucheraient initialement la substance blanche postérieure au stade du déclin cognitif subjectif, s'étendant au niveau frontal aux stades de TCL et de la MA (Nemy et al., 2022).

Pour conclure, certaines études récentes se sont intéressées au changement de portion d'eau libre dans le cadre du vieillissement normal et pathologique. Chez des sujets cognitivement sains, une plus grande portion d'eau libre dans la substance blanche était notée avec l'âge (Edde et al., 2020; Gullett et al., 2020). Chez les patients présentant un trouble cognitif léger ou une MA, une augmentation graduelle de la portion d'eau libre a été démontrée, comparativement à

des contrôles (Dumont et al., 2019; Montal et al., 2018; Ofori et al., 2019). De manière intéressante, une étude ayant investigué les changements de portion d'eau libre chez les participants présentant un trouble cognitif léger de type amnésique a relevé une plus grande portion d'eau libre au niveau de l'hippocampe, et ce même avant la présence d'atrophie de cette région. Ceci suggère que l'œdème et la neuroinflammation pourraient jouer un rôle dans la pathologie de la MA. En ce sens, une étude animale récente a démontré qu'un gonflement des axones liés aux dépôts d'A β extra-cellulaires pourrait contribuer de manière significative à la pathologie (Yuan et al., 2022). D'autres études sont néanmoins nécessaires afin d'approfondir le rôle potentiel de ces mécanismes dans le cadre de la MA.

1.3 AOS, déclin cognitif et démence

1.3.1 Troubles cognitifs associés à l'AOS

Plusieurs études ont exploré les liens entre AOS et le fonctionnement cognitif chez une population adulte. Selon quelques revues de la littérature et méta-analyses, les difficultés cognitives relevées le plus fréquemment étaient aux niveaux des fonctions attentionnelles, de la mémoire de travail, de la vitesse de traitement de l'information, des fonctions exécutives, ainsi que de la mémoire épisodique (Bucks et al., 2013; Gagnon et al., 2014; Leng et al., 2017; Stranks & Crowe, 2016). La sévérité de ces déficits tend à varier d'une étude à l'autre, ce qui peut être en partie attribuable aux caractéristiques de l'échantillon (p. ex., âge, sexe, éducation, comorbidités, génétique), ainsi qu'aux tests neuropsychologiques employés (Legault et al., 2021). D'ailleurs, une étude récente a évalué l'impact potentiel de facteurs modérateurs sur les associations entre la sévérité de l'AOS et le déclin cognitif sur une période de 5 ans au niveau de diverses fonctions cognitives chez 358 personnes âgées sans diagnostic de démence (Marchi et al., 2023). Ceux-ci ont observé que la sévérité de l'AOS (mesurée par l'IAH et l'index de

désaturation en oxygène) était associée à un déclin cognitif au niveau de la cognition globale, de la vitesse de traitement de l'information, des fonctions exécutives et de la mémoire épisodique. Leurs analyses de modération ont permis de démontrer que les participants plus âgés, les hommes et ceux porteurs de l'allèle APOE4 présentaient un déclin plus important en lien avec l'AOS.

1.3.2 Études auprès de grandes cohortes

Des études de grandes cohortes ont permis d'investiguer le lien entre l'AOS et le déclin cognitif. En effet, une étude récente (n=5946) a démontré que la présence d'AOS et d'un sommeil plus fragmenté était associés à de moins bonnes performances cognitives globales (Pase et al., 2023). De plus, une revue systématique de la littérature et méta-analyse incluant 1 333 424 adultes provenant d'onze études a mis en lumière la présence d'un risque 43% plus élevé chez les personnes avec AOS de développer un trouble neurocognitif, plus particulièrement la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson, que les participants sans AOS (Guay-Gagnon et al., 2022). De plus, une méta-analyse de six études prospectives incluant 212 943 participants de plus de 40 ans a permis de déterminer que les adultes avec AOS étaient jusqu'à 26% plus enclins de présenter un déclin cognitif significatif ou une démence trois à 15 ans plus tard (Leng et al., 2017). Une étude a d'ailleurs observé que les individus ayant reçu un diagnostic d'AOS avaient tendance à développer un trouble cognitif léger ou une démence jusqu'à 8 ans plus tôt que les adultes sans AOS (Osorio et al., 2015). Une autre étude a conclu que le groupe avec AOS avait 1,7 fois plus de risque de développer une démence que les contrôles du même sexe et du même âge lors du suivi de 5 ans (Chang et al., 2013). Cette étude rapporte également que les femmes étaient plus à risque de présenter un déclin cognitif associé à l'AOS que les hommes. En ce sens, une étude composée uniquement de femmes

(n=298) a conclu que la sévérité de l'hypoxémie intermittente nocturne prédisait le taux de conversion vers un trouble cognitif léger ou une démence lors du suivi 4,7 ans plus tard (Yaffe et al., 2011). De plus, notre groupe a mis en lumière la présence de moins bonnes performances en mémoire épisodique verbale uniquement chez les femmes de 45-59 ans à haut risque d'AOS (n=25 899) (Thompson et al., 2022). De manière similaire, nous avons démontré qu'un risque plus élevé d'AOS était associé à un déclin accentué de la mémoire épisodique sur une période d'environ 3 ans chez les femmes âgées issues d'une cohorte de 24 819 participants, alors que cela n'était pas le cas chez les hommes (Legault et al., 2023).

Or, ce lien entre déclin cognitif et AOS n'est pas présent de manière systématique. En effet, une revue de la littérature et méta-analyse comprenant 13 études menées sur plus de 5000 participants n'a trouvé qu'un lien modeste entre l'AOS et la présence d'un déclin cognitif (Cross et al., 2017). Par exemple, une étude du *Sleep Heart Health Study* n'a pas pu démontrer de lien constant entre la présence d'AOS et d'un déclin cognitif sur une période d'un à deux ans à l'aide d'un échantillon d'environ 1700 participants âgés entre 52 et 75 ans (Boland et al., 2002). De plus, une étude menée chez plus de 2500 hommes de 67 ans et plus a seulement pu démontrer la présence d'un faible lien entre le fonctionnement cognitif global et le niveau d'hypoxémie au cours de la nuit de sommeil lors d'un suivi de trois ans (Blackwell et al., 2015).

En somme, il existe une certaine contradiction en ce qui a trait au lien entre l'AOS et les risques de déclin cognitif. Il est probable que les caractéristiques des différentes cohortes (p.ex. sévérité de l'AOS, temps écoulé depuis le diagnostic, recours à un appareil de PPC) puissent expliquer une partie des divergences observées. De plus, les caractéristiques des participants, dont les comorbidités et les caractéristiques individuelles (p. ex. âge, sexe, réserve cognitive, maladies cardiovasculaires, obésité, diabète, présence de l'allèle APOE4) pourraient aussi significativement influencer le portrait observé dans les études (pour une revue, voir (Legault et

al., 2021)). Néanmoins, la contribution de ce type de variables sur les liens entre apnée et déclin cognitif devrait être investiguée davantage afin de permettre de poser des interventions cliniques adaptées (p.ex. appareil par PPC, appareil d'avancement mandibulaire, gestion du poids) auprès des populations plus à risque de déclin cognitif associé à l'AOS.

1.3.3 Mécanismes pouvant expliquer les liens entre AOS et démence

Diverses hypothèses mécanistiques liant l'AOS et les démences ont récemment émergé (pour des revues, voir (Gosselin et al., 2019; Rosenzweig et al., 2015). Selon ces hypothèses, un sommeil perturbé pourrait nuire au bon fonctionnement du système de nettoyage des déchets neurotoxiques du cerveau. En effet, des études animales ont permis d'associer le sommeil à l'élimination de produits toxiques du cerveau via le système glymphatique et un espace interstitiel accru pendant le sommeil (Xie et al., 2013). Ces déchets neurotoxiques incluent le A β et Tau, deux protéines jouant un rôle majeur dans la maladie d'Alzheimer lorsqu'elles s'accumulent dans le cerveau sous forme de plaques et de DNF (Guillozet et al., 2003; Xie et al., 2013). Les résultats provenant d'une étude animale ont montré qu'une privation de sommeil chronique pouvait aller jusqu'à doubler la quantité de dépôts de A β dans le cerveau (Kang et al., 2009). Néanmoins, la contribution spécifique du sommeil en lien avec l'élimination de déchets neurotoxiques (p.ex. A β ou Tau) reste à être élucidé davantage. En effet, une étude récente a démontré qu'au cours du sommeil, l'élimination des déchets neurotoxiques pourrait être au contraire réduite (Miao et al., 2024).

En lien avec l'AOS, une moins grande concentration de A β 42 a été observée dans le liquide céphalorachidien chez les individus présentant une AOS non traitée, comparativement aux contrôles et participants AOS traités par PPC, ce qui suggère la présence accrue de plaques A β dans le cerveau (Liguori et al., 2017). De plus, une étude récente d'imagerie multimodale a

démontré une augmentation de la charge de A β mesurée par la TEP chez les participants atteints d'AOS comparativement aux contrôles appariés selon l'âge et le sexe (les participants avec AOS présentant un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé, cette variable a été ajoutée comme covariable à leur modèle). Ceci a été mis en lumière dans diverses régions cérébrales sensibles à la pathologie de la MA, incluant le précunéus et le cortex cingulaire postérieur (André et al., 2020). La présence accrue de marqueurs tau, notamment sous la forme de Tau total ou de Tau phosphorylé (un marqueur plus spécifique à la MA), a également été observée lorsqu'un diagnostic d'AOS est auto-rapporté, comparativement aux personnes sans AOS (Bubu et al., 2020; Huang et al., 2023)

Certaines études associent l'accentuation des processus de vieillissement pathologique à la fragmentation de sommeil et aux perturbations du sommeil lent profond (Brown et al., 2016; Lim et al., 2013). La fragmentation du sommeil réfère à l'intrusion de multiples éveils suivant les événements respiratoires dans l'AOS. Elle peut mener à une augmentation de l'activité sympathique, ce qui comprend une diminution des diamètres des vaisseaux sanguins périphériques (vasoconstriction), ainsi qu'une augmentation de la pression sanguine et du rythme cardiaque. Ces phénomènes ont également été rapportés dans la MA. En effet, une hausse de l'activité sympathique en dépit de l'activité parasympathique a été rapportée chez les patients présentant la MA comparativement à des personnes cognitivement saines (Aharon-Peretz et al., 1992; Beishon et al., 2022). De plus, un rythme cardiaque plus élevé au repos a été mis en lumière chez des personnes en phase pré-clinique de la MA (Santos et al., 2016). Il est donc possible que l'AOS puisse contribuer à accentuer cette problématique. De plus, les multiples intrusions d'éveils au cours de la nuit entraînent des modifications au niveau de l'architecture du sommeil. De fait, les apnéiques présentent moins de sommeil lent profond et de sommeil paradoxal que les non apnéiques (Heinzer et al., 2001). Ces deux éléments sont de plus en plus reconnus comme étant de potentiels facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer, alors que des

altérations de l'architecture du sommeil sont fréquemment notées dans cette population (Himali et al., 2023; Pase et al., 2017). D'autre part, des études animales ont démontré qu'une privation de sommeil chronique était associée à une hausse de l'activation microgliale, à une phagocytose astrocytaire et à une diminution de la plasticité synaptique, pouvant ainsi prédisposer le cerveau à des dommages neuronaux (Bellesi et al., 2017; de Vivo et al., 2017). Ces différents éléments (microglie, astrocytes) peuvent notamment contribuer à la présence de neuro-inflammation et éventuellement, par leur activité synchronisée, mener à la présence de neurodégénérescence (Leng & Edison, 2021). Chez l'humain, une étude a en ce sens observé qu'une plus grande fragmentation de sommeil (estimée par actigraphie) était liée à une hausse de l'activation des cellules microgliales (mesuré de manière immunohistochimique en post-mortem), ce qui était associé à un moins bon fonctionnement cognitif global à l'approche de la mort (Kaneshwaran et al., 2019).

D'autres auteurs ont émis l'hypothèse que l'hypoxie causée par l'AOS pourrait être responsable du lien entre AOS et le déclin cognitif (Yaffe et al., 2011). En effet, les cycles multiples d'hypoxémie intermittente suivie par une réoxygénation pourraient avoir pour conséquence de mener à des dysfonctions mitochondriales et de promouvoir la présence de sous-types de radicaux libres, encourageant ainsi la production de stress oxydatif (Dewan et al., 2015). De plus, une augmentation de l'activité sympathique, de la pression sanguine, de l'inflammation systémique et vasculaire est rapportée. Ultimement, tous ces éléments peuvent contribuer à la présence de dysfonctions endothéliales, en plus de contribuer à diverses problématiques de santé à long terme, incluant aux niveaux cardiaque, métabolique et cognitif (Dewan et al., 2015; Yang et al., 2013). Certaines régions cérébrales sont d'ailleurs particulièrement sensibles à l'hypoxémie, incluant l'hippocampe et le cortex fronto-pariétal, notamment en raison de leur vascularisation importante (Hossmann, 1999). En ce sens, une étude animale a démontré qu'une exposition à l'hypoxémie intermittente était associée à de l'apoptose au niveau fronto-pariétal

et du sous-champ hippocampique CA1 (Gozal et al., 2001). D'ailleurs, la plupart des études de neuroimagerie dans l'AOS ont observé des liens entre le niveau d'hypoxémie intermittente et le volume de diverses régions, ce qui était moins souvent le cas pour la fragmentation de sommeil (Baril, Martineau-Dussault, et al., 2021).

Globalement, l'hypoxie et la fragmentation du sommeil ont toutes les deux le potentiel de créer des changements structuraux et fonctionnels au niveau cérébral, rendant les individus plus enclins à l'expression des processus caractéristiques du vieillissement pathologique (Stern, 2002). En effet, l'hypoxie et la fragmentation de sommeil entraîneraient des réactions nuisibles pour la santé, telles que du stress oxydatif, une inflammation, des dérégulations métaboliques, un œdème cérébral et des dysfonctions endothéliales (Kim et al., 2013; Rosenzweig et al., 2015). L'ensemble de ces mécanismes occasionneraient diverses conséquences, dont l'augmentation du risque de la maladie des petits vaisseaux, de micro-infarctus et d'accidents vasculaires cérébraux chez les individus présentant de l'AOS (Gelber et al., 2015; Kim et al., 2013; Xie et al., 2017). Finalement, tous ces mécanismes (p. ex., le stress oxydatif, la neuroinflammation et l'œdème cérébral) peuvent éventuellement mener à une mort neuronale et à une atteinte des fonctions cognitives (Aviles-Reyes et al., 2010; Baril et al., 2017; Castronovo et al., 2014).

Ces différents mécanismes seront discutés davantage dans l'article de revue de la littérature ci-bas, dans le contexte de la présentation d'un modèle biphasique hypothétique de changements structurels et neurodégénératifs associés à l'AOS. Cet article met également en lumière les principaux changements structuraux de la substance grise et de la substance blanche connus dans l'AOS, incluant les études longitudinales ayant évalué l'impact d'un traitement pour l'AOS.

Chapitre 2 : Article de revue de la littérature

2.1 Revue de la littérature : Obstructive sleep apnea and the brain: a focus on grey and white matter structure

Auteurs: Andrée-Ann Baril, PhD^{1*}; Marie-Ève Martineau-Dussault, BA^{2,3*}; Erlan Sanchez, BSc^{2,4}; Claire André, PhD^{5,6}; Cynthia Thompson, PhD²; Julie Legault, BSc^{2,3}; Nadia Gosselin, PhD^{2,3}

*La contribution de ces auteurs était équivalente pour cet article.

1. The Framingham Heart Study, Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA
2. Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal, Canada
3. Department of Psychology, Université de Montréal, Montréal, Canada
4. Department of Neuroscience, Université de Montréal, Montréal, Canada
5. Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Institut Blood and Brain, Université de Caen, Normandie Université, GIP Cyceron, Caen, France
6. Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humain, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Université de Caen, Normandie Université, Paris Sciences & Lettres Université, École Pratique des Hautes Études, GIP Cyceron, Caen, France.

Reproduced with permission from Springer Nature

Revue invitée et publiée dans: Current Neurology and Neuroscience Reports

Contribution de la candidate : Rédaction initiale de certaines sections de l'article, révision critique de l'article, contribution à la création de la figure, révision critique des différentes versions.

Abstract

Purpose of review: Obstructive sleep apnea is extremely prevalent in the elderly and may precipitate dementia. We review recent advances on grey and white matter structure in obstructive sleep apnea, the impact of treatment, and potential pathological and neurodegenerative processes underlying brain structural changes.

Recent findings: Two opposite patterns are observed in neuroimaging studies of obstructive sleep apnea. One may indicate cellular damage (grey matter atrophy, higher white matter hyperintensity burden, lower white matter fractional anisotropy, higher water diffusivities), while the other (grey matter hypertrophy, restricted white matter diffusivities) may reflect transitory responses, such as intracellular edema, reactive gliosis or compensatory structural changes. Treating obstructive sleep apnea could partly reverse these structural changes.

Summary: Structural alterations related to obstructive sleep apnea may follow a multi-determined biphasic pattern depending on numerous factors (e.g. severity, symptomatology, age) that could tip the scale toward neurodegeneration and needs to be investigated by longitudinal studies.

Introduction

With about a billion cases estimated in adults worldwide (Benjafield et al., 2019), obstructive sleep apnea (OSA) has recently been described as a hidden health crisis and carries a colossal financial burden that stems from its role in comorbidities, workplace and motor vehicle accidents and absenteeism (Watson, 2016). Since obesity and age are major risk factors for OSA (Malhotra & White, 2002), its prevalence has significantly increased in our aging society during the last decades, reaching up to 49% in the elderly (Peppard et al., 2013; Senaratna et al., 2017). Nevertheless, OSA remains largely undiagnosed and untreated (Iqbal et al., 2016; Watson, 2016).

OSA is characterized by repetitive pharyngeal obstructions during sleep (Eckert & Malhotra, 2008), which are computed with the apnea-hypopnea index (Scahill et al.) often separated in mild (AHI: 5-15), moderate (AHI: 15-30), and severe (AHI>30) categories. OSA is clinically characterized by daytime fatigue and sleepiness, and has been linked to several health conditions, including anxiety and depression, cardiovascular and cerebrovascular diseases, and cognitive dysfunction (Gagnon et al., 2014; Geovanini et al., 2018; King & Cuellar, 2016; Saunamaki & Jehkonen, 2007). Increasing evidence suggests that OSA may be a modifiable risk factor for incident mild cognitive impairment, all-cause dementia and Alzheimer's disease (Gosselin et al., 2019; Zhu & Zhao, 2018).

The health consequences of OSA might be the result of intermittent hypoxemia and sleep fragmentation, which provoke a cascade of pathophysiological processes, including hemodynamic changes, sympathetic activation, oxidative stress, systemic inflammation, neuroinflammation, and even neuronal death (Douglas et al., 2010; Franklin, 2002; Unnikrishnan et al., 2015; Yang et al., 2013). Moreover, hypoxemia, inflammation and oxidative stress were all associated with cognitive dysfunction in OSA (Blackwell et al., 2015; Haensel et al., 2009; Zhou et al., 2016), and OSA has repeatedly been associated with amyloid and tau

pathology, the hallmarks of Alzheimer's disease (André et al., 2020; Bubu et al., 2019; Liguori et al., 2017; Yun et al., 2017).

The clinical and pathophysiological consequences of OSA support the hypothesis that it might result in grey matter (Lennon et al.) and white matter (WM) structural damage, as measured with neuroimaging techniques. The field of neuroimaging is rapidly expanding, with many magnetic resonance imaging (MRI) markers *in vivo* showing strong associations with incident dementia and histopathological findings post-mortem (Kaur et al., 2014; Wu et al., 2019). In this review, we will highlight the most recent advances on GM and WM structure in OSA. We will discuss these findings in the framework of OSA as a risk factor for neurodegeneration. Finally, we will review the effects of OSA treatment, particularly continuous positive airway pressure (CPAP), on brain structure.

Grey matter structure in OSA

Traditionally, GM structure in OSA has been investigated with voxel-based morphometry (VBM), a whole-brain technique quantifying GM in every voxel. A meta-analysis of 15 VBM studies (2003-2016) including 353 untreated middle-aged participants with mostly severe OSA, reported GM atrophy in the frontal, cingulate and temporal cortex, and the cerebellum (Shi et al., 2017). However, conflicting findings were observed in individual studies, with both GM atrophy or hypertrophy, or even lack of changes being reported in OSA. GM changes were observed in a wide variety of brain areas (subcortical structures, all cortical lobes, but less so in the occipital cortex), without a clear lateralized pattern. The authors of the meta-analysis stressed the importance of OSA phenotypes, which have often been overlooked. They suggested that variations in GM atrophic outcomes could be partially caused by demographic and clinical variables, such as age, sex, sleepiness levels, OSA severity, or obesity. In addition, it was suggested that methodological limitations (i.e., previous software versions, lack of multiple

comparison correction, small sample size) might have reduced the generalization of VBM findings in OSA (Celle et al., 2016).

New contributions to our understanding of GM structure in OSA have been brought by using updated or alternative techniques (e.g., volumetric segmentation, cortical thickness).

Moreover, until recently, GM structure has been mostly evaluated in middle-aged or adult participants of a wide age range. Recent studies sought to fill that gap, which is especially important given the growing evidence linking OSA to dementia. In the largest cohort to date with 775 participants (mean age: 60.3), more severe hypoxemia correlated with GM atrophy in selected segmented structures, including subcortical, frontal and parietal GM areas, even when adjusting for multiple confounders (Marchi et al., 2020). However, another cohort study of 312 participants concluded that moderate-to-severe OSA at baseline (mean age: 61.7) was not associated with segmented cortical or subcortical GM structure measured 15 years later (Lutsey et al., 2016), suggesting that OSA in the elderly might not be the main factor affecting brain structure over time. As stated by the authors, a selection bias may explain the results, where healthier people might be the ones who come back for the follow-up. Taken together, these recent studies yield intriguing findings in older participants, but it is still unclear whether OSA leads to GM atrophy.

In order to better understand how OSA affects GM structure in older participants, a multimodal approach with multiple neuroimaging techniques was used by other groups to give a more comprehensive portrait of the brain. OSA being very heterogeneous, these studies also investigated well-phenotyped older participants to evaluate how GM structure is affected in this specific OSA population. One group observed hypertrophied precuneus and posterior cingulate cortex concomitant with increased glucose metabolism, regional perfusion and A β deposition in similar areas in 96 cognitively intact participants with moderate-to-severe OSA (mean age: 69.0) (André et al., 2020). Results from this insightful multimodal neuroimaging

design suggest that larger GM volume may be due to amyloid deposition, although the affected regions may not have undergone enough damage to present reduced functioning. In fact, increased glucose metabolism, regional perfusion and larger GM volume in cognitively healthy participants could point to functional compensation in affected areas. In another study, cognitively intact participants with moderate-to-severe OSA (mean age: 58.5) displayed A β deposition without cortical thickness changes (Yun et al., 2017), suggesting a lack of structural GM response to accumulating pathology. These different findings suggest that GM hypertrophy might be more likely in older than middle-aged cognitively intact OSA individuals in response to amyloid deposition.

Other groups also used multimodal approaches to investigate GM structure in well-phenotyped older adults with OSA. These studies used correlational models of OSA severity markers with multiple analysis techniques to evaluate GM structure, in order to better understand the contribution of hypoxemia versus sleep fragmentation. In a study by our group (30), we evaluated OSA participants with low levels of sleepiness, depression and anxiety symptoms or cognitive dysfunction (mean age: 65.3). Hypoxemia was associated with thickening of the frontal, parietal and cingulate areas, respiratory disturbances were associated with a larger amygdala, and sleep fragmentation was associated with frontal thickening when volumetric and cortical thickness approaches were used. No GM findings were observed with VBM (A. A. Baril et al., 2017). With a similar design using both volumetry and cortical thickness analyses, Cross et al. evaluated participants at higher risk of dementia (mean age: 67.4; subjective and/or objective cognitive complaints) (Cross et al., 2018). Hypoxemia was associated with temporal thinning, whereas sleep fragmentation was associated with frontal, parietal and occipital thickening and a larger hippocampus/amygdala complex. Interestingly, temporal thinning correlated with lower verbal encoding, suggesting that GM atrophy is associated with cognitive symptomatology, potentially as a consequence of hypoxemia. Consistently, another group

reported that hippocampal atrophy in individuals with OSA (mean age: 75.0) correlated with sleepiness levels (Sforza et al., 2016). On the other hand, in asymptomatic individuals with low levels of sleepiness (mean age: 75.3), no association between OSA severity and GM structure was observed with either VBM or cortical thickness analyses (Celle et al., 2018). Taken together, these studies using multimodal approaches suggest that GM atrophy might underlie sleepiness or cognitive symptoms, whereas minimally symptomatic or asymptomatic individuals with OSA tend to show either GM hypertrophy or no GM structural changes.

Interestingly, both GM atrophy and hypertrophy might co-exist in the OSA brain under specific conditions, as reported by Cross et al. and a few other groups. Using VBM and cortical thickness, concomitant cingulate thickening, thalamic hypertrophy and insula thinning were reported in moderate-to-severe OSA (mean age: 59.0) (Taylor et al., 2018). While hypoxemia correlated with cortical thinning, sympathetic nerve activity correlated with thickening and hypertrophy, suggesting structural reorganization of autonomic control regions. Another study reported both hypertrophied and atrophied hippocampus areas (mean age: 46.3) (Macey, Prasad, et al., 2018), highlighting that different responses to OSA could be observed even within the same structure. Interestingly, these GM patterns in the hippocampus differed slightly between men and women. In fact, another study by the same group observed frontal thinning in women with OSA only (Macey, Haris, et al., 2018).

Overall, these recent studies suggest that GM atrophy and hypertrophy might not be conflicting findings, but rather different manifestations highlighting the heterogeneity of OSA. Multimodal approaches in well-phenotyped participants suggest that many demographic (e.g., age, sex), clinical (e.g., cognitive performance, sleepiness, autonomic nervous system regulation) and pathological factors (e.g., amyloid deposition, hypoxemia severity, sleep fragmentation) might dictate the GM profile observed.

White matter structure in OSA

In the past two decades, white matter hyperintensities (WMH), which are hypothesized to represent ischemic damage (Fazekas et al., 1993; Markus et al., 2000), have been extensively studied in OSA. Although WMH are fairly common in older adults, they have been associated to risk of stroke and cognitive decline. In middle-aged and older adults, most studies reported higher WMH burden in moderate-to-severe OSA (Choi et al., 2016; Del Brutto et al., 2017; H. Kim et al., 2013), but not in mild OSA (H. Kim et al., 2013), suggesting that a certain level of OSA severity might be necessary to lead to WMH. Furthermore, a few studies did not report higher WMH burden in moderate-to-severe OSA, particularly in minimally symptomatic participants (e.g. without daytime sleepiness or cognitive impairments), suggesting that the extent of WM lesions may significantly influence symptomatology (A. A. Baril et al., 2020; Lutsey et al., 2016; Schulz et al., 2013).

Recent studies evaluated WMH burden in conjunction with blood biomarkers to better understand their potential implications on WM damage in OSA. Shorter telomere length, a marker of cellular senescence, was associated with a higher WMH burden in moderate-to-severe OSA (mean age: 61.3) (Choi et al., 2016). In addition, greater nocturnal hypoxemia levels were associated with higher WMH volume and inflammatory levels (mean age: 52.5) (Yilmaz Avci et al., 2017). This suggests that pathophysiological processes related to OSA, namely inflammation and accelerating aging, could contribute to the extent of WM damage.

To further our understanding of the impact of OSA on WM structure, many groups have recently turned to diffusion tensor imaging, a technique of growing interest that has the ability to highlight early and subtle changes to the WM. To do so, four metrics are typically computed at each voxel: fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (Marcus et al.), radial diffusivity (RD) and axial diffusivity (AD) (Alexander et al., 2007; Maillard et al., 2013). FA measures the

preferred level of directionality of water movement. Given the high directionality of axons in the WM, lower FA is often interpreted as WM damage. MD is derived from the average degree of diffusivity of water molecules. Lower MD can be an indicator of different acute processes related to intracellular water content (e.g., intracellular edema, reactive gliosis), whereas higher MD suggests that there is less water restriction, and thus, more chronic and pathological WM changes (e.g., extracellular edema, cellular loss). Finally, higher RD and AD are often related to myelin and axonal degeneration, respectively (Alexander et al., 2007; Le Bihan et al., 2001).

Almost all diffusion tensor imaging studies recruited middle-aged participants, and found lower FA, suggesting WM damage, as well as lower MD, RD and/or AD in moderate-to-severe OSA participants (Castronovo et al., 2014; Kumar et al., 2012; Kumar et al., 2014; Macey et al., 2012). Accordingly, recent reports mostly observed lower FA (49, 51-53), which correlated with systemic inflammation (Chen et al., 2015) and baroreflex impairments suggesting autonomic dysfunction in another (Chen et al., 2020). However, a growing body of evidence suggests that the picture is rather heterogeneous with respect to diffusivities, as higher diffusivities were noted in recent studies, mostly focusing on severe OSA (Chen et al., 2015; Koo et al., 2020; Lee et al., 2019; J. Zhang et al., 2019). In addition, more pronounced and widespread RD changes were observed compared to AD (Chen et al., 2015; Lee et al., 2019). This phenomenon has also been noted in normal aging and suggests that myelin might be initially more susceptible to degeneration than axons (Bennett & Madden, 2014). It is still unclear what explains the heterogeneous pattern of WM changes observed in OSA, especially for diffusivities, but OSA severity might be an important factor.

This leads to another important area of study, that of mild OSA. While it accounts for the majority of OSA cases, its potential impact on brain health is not well understood. One recent study included 135 OSA participants (mean age: 59.0), 75% of which had mild OSA. They observed lower FA in frontal, temporal, cingulate and sub-lobar extra-nuclear areas, higher MD

in the cingulate and temporal areas, and higher RD in frontal and temporal regions, suggesting WM damage (Lee et al., 2019). A study by our group did not replicate this finding of lower FA in mild or moderate-to-severe OSA compared to controls (mean age: 65.2) (A. A. Baril et al., 2020). However, we observed widespread decreased diffusivities (MD, AD, RD) and lower extracellular water fraction measured with free-water imaging in mild OSA compared to healthy controls. The lower free-water fraction suggests restricted water movements, potentially due to cytotoxic edema or reactive gliosis. With these findings in mind, a better understanding of how OSA of a milder severity and/or in older adults affects the brain could provide insight for treatment decision.

Recent studies evaluated whether loss of WM integrity was associated with cognitive dysfunction in OSA. In men with severe OSA (mean age: 45.0), worse working memory and visuoconstructive performance correlated with lower uncinate FA, and this association was stronger with more severe hypoxemia (Koo et al., 2020). Another study in participants with moderate-to-severe OSA (mean age: 43.1) observed lower FA, higher MD and RD in the anterior portion of the corpus callosum, which were associated with impaired sustained attention and prospective memory (B. Zhang et al., 2019). Cognitive impairments commonly found in OSA could thus be closely related to anterior WM alterations, particularly myelin loss. Whether OSA-related WM changes are associated with cognitive decline or neurodegeneration in older adults is still unknown.

Altogether, OSA might be associated with seemingly conflicting profiles of WM structural changes (i.e., higher WMH burden, lower FA and higher diffusivities versus lower diffusivities), which could be related to various pathological stages and individuals' characteristics, including age, symptomatology, and OSA severity.

Biphasic nature of brain structural changes and neurodegenerative processes in OSA

A significant number of OSA studies reported a structural pattern akin to aging, dementia or chronic stroke, i.e., GM atrophy, cortical thinning, higher WMH burden, lower FA, and higher WM diffusivities (Bennett et al., 2010; Debette & Markus, 2010; Montal et al., 2018; Pini et al., 2016; Pitkonen et al., 2012; Ryan et al., 2013; Stebbins et al., 2008), suggesting tissue loss and damage in OSA. This is particularly true in cohorts with functional daytime impairments such as cognitive dysfunction or sleepiness (Canessa et al., 2011; Cross et al., 2018; Kim et al., 2016; Koo et al., 2020; Rosenzweig et al., 2016; Sforza et al., 2016; Shi et al., 2017; Xiong et al., 2017; B. Zhang et al., 2019). However, the opposite pattern, characterized by GM hypertrophy/thickening, lack of WMH or FA changes, and lower MD, RD or AD, was also observed, mainly in minimally symptomatic OSA cohorts (André et al., 2020; A. A. Baril et al., 2017; A. A. Baril et al., 2020; Schulz et al., 2013). Interestingly, the latter pattern of neuroimaging markers is sometimes observed with acute or recovering ischemic stroke, as well as in preclinical and asymptomatic phases of Alzheimer's disease (Montal et al., 2018; Pitkonen et al., 2012; Ryan et al., 2013; Xing et al., 2016).

Recent findings therefore suggest that structural cerebral changes could follow a biphasic evolution in the OSA population. This was previously hypothesized by Rosenzweig et al., who suggested that underlying mechanisms in OSA can result in both adaptive or maladaptive responses (Rosenzweig et al., 2015; Rosenzweig & Morrell, 2017). Evidently, neuroimaging findings of GM loss and WM damage in OSA would represent extensive and chronic cellular impairments, including reduced synaptic and axonal density, neurodegenerative processes, and cellular death (Cross et al., 2018; Lee et al., 2019; Macey, Prasad, et al., 2018; Taylor et al., 2018). Many neuroimaging studies reported that hypoxemia, but also sleep fragmentation, correlated with the extent of GM atrophy or WM damage in OSA (Cross et al., 2018; Huynh et al., 2014; Marchi et al., 2020; Patel et al., 2015; Taylor et al., 2018; Yilmaz Avci et al., 2017). In

addition, WM damage in OSA correlated with shorter telomeres, inflammatory levels and autonomic dysfunction (Chen et al., 2020; Chen et al., 2015; Choi et al., 2016; Yilmaz Avci et al., 2017). Thus, this pattern of GM loss and WM damage might represent more severe underlying mechanisms leading to tissue loss and the occurrence of symptomatology in OSA.

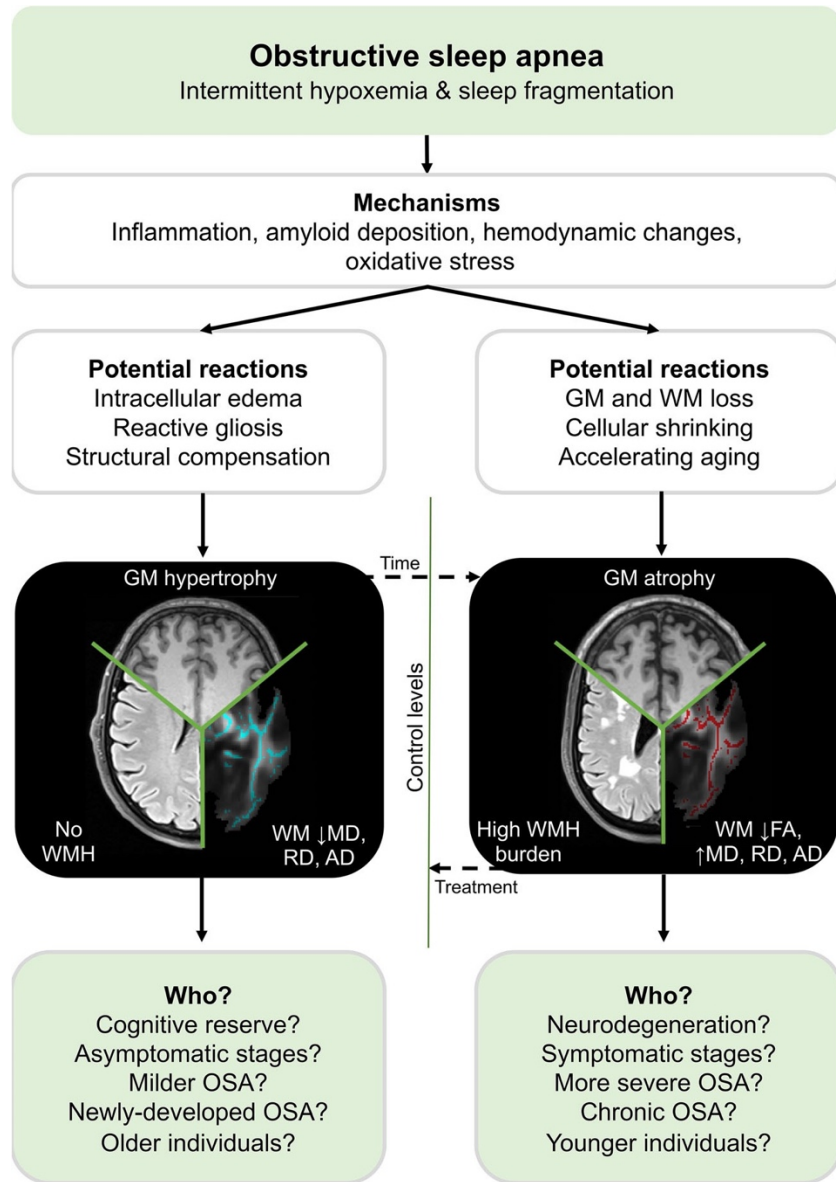
The opposite pattern is intriguing, and many potential mechanisms have been proposed to explain GM hypertrophy and lower WM diffusivities in OSA, including changes to cellular structure (higher synaptic density in areas showing functional compensation, dendritic reorganization, neuronal branching) or other pathological responses (intracellular edema, inflammation, reactive gliosis, A β deposition) (André et al., 2020; Aviles-Reyes et al., 2010; A. A. Baril et al., 2017; A. A. Baril et al., 2020; Baronio et al., 2013; Bubu et al., 2019; Cross et al., 2018; Kumar et al., 2014; Liguori et al., 2017; Rosenzweig & Morrell, 2017; Taylor et al., 2018; Unnikrishnan et al., 2015; Yang et al., 2013). Higher GM volume was observed in OSA participants with evidence of autonomic or metabolic functional compensation (André et al., 2020; Taylor et al., 2018). It was hypothesized that in certain conditions, hypoxemia might result in ischemic preconditioning, where the brain prepares to react adaptively to further hypoxic insults, whereas it leads to damage in other conditions (Almendros et al., 2014; Hoth et al., 2013; Jackman et al., 2014; Rosenzweig et al., 2015). However, this neuroimaging pattern of GM hypertrophy and lower WM diffusivities might also represent maladaptive reactions, such as amyloid deposition and high inflammatory levels, which could increase GM volume (André et al., 2020; Lin et al., 2016). Moreover, reduced free-water fraction observed concomitantly with lower WM diffusivities could reflect intracellular edema in response to hypoxemia (A. A. Baril et al., 2020).

Therefore, potential mechanisms underlying GM loss and WM damage might be more severe and chronic, whereas mechanisms leading to GM hypertrophy and restricted WM diffusivities seem more acute, reactive and potentially adaptive. One individual could present both patterns

of neuroimaging markers, concomitantly or over time. This is consistent with studies in preclinical and asymptomatic Alzheimer's disease suggesting that GM hypertrophy and lower WM diffusivities are a transitory stage toward further damage in symptomatic individuals (Montal et al., 2018; Ryan et al., 2013). Lack of GM or WM changes (Celle et al., 2018; Lutsey et al., 2016; Shi et al., 2017; Yun et al., 2017) might represent a transitory stage where mechanisms increasing/decreasing GM volume and WM diffusivities are present concomitantly. It remains unclear what dictates which neuroimaging pattern an individual with OSA will present, as well as how this pattern will predict future negative outcomes. In the previous sections, we showed that a symptomatic presentation would be associated with neuroimaging patterns consistent with tissue loss, and would involve various factors, including OSA severity, sex, and age. For example, although GM atrophy was reported in all age groups, GM hypertrophy seems to be more likely in older participants with OSA. Because the prevalence of OSA increases in the elderly (Peppard et al., 2013), and OSA severity tends to start progressively from mild to moderate-to-severe (Sahlman et al., 2007), it is possible that many elderly just recently developed OSA, that would therefore be milder and less chronic. This age group might present with a better response to hypoxic insult, such as reduced oxidative stress production, stunted hemodynamic changes, and more ischemic preconditioning (Dalmases et al., 2014; Goff et al., 2008; Lavie & Lavie, 2006; Yim-Yeh et al., 2010), which may be reflected by more reactive and adaptive neuroimaging patterns (GM hypertrophy and lower WM hyperintensities). However, when these compensatory mechanisms fail and insults to the brain become more chronic, elderly individuals with OSA might be at a higher risk of neurodegeneration and cognitive decline.

Figure 1 presents potential mechanisms and OSA subpopulations that might be more at risk to present with one neuroimaging pattern or the other.

Figure 1. Hypothetical biphasic model of GM and WM structural changes in OSA.



The frequent upper airway obstructions during sleep characterizing OSA are associated with repeated intermittent hypoxemia and sleep fragmentation, leading to a large array of other

pathophysiological mechanisms. Depending on the cellular responses to these mechanisms, we may observe two distinct neuroimaging patterns in OSA. GM hypertrophy, lack of higher WMH burden or FA changes, as well as lower WM diffusivities (MD, AD, RD) might underlie processes that swell and restrict water inside cells (intracellular edema), promote cellular hyperplasia (reactive gliosis, recruitment of inflammatory cells) or change the structure of cells themselves (compensatory neuronal branching or synaptic density). The other pattern characterized by GM atrophy, high WMH burden, lower FA and higher WM diffusivities (MD, AD, RD) might be associated with more chronic cellular responses that reduce the amount and size of cells, such as neuronal and glial loss, reduce synaptic density, produce axonal and myelin shrinking, and induce inflammation. Whether an individual with OSA exhibits which stage of this biphasic model of neuroimaging patterns might depend on their age, OSA severity and chronicity, their symptomatology, underlying neurodegenerative processes, and other idiosyncrasies. One individual might also display both patterns at the same time and/or over time. Treating OSA might limit and even partly reverse the extent of GM and WM changes. GM, grey matter; WM, white matter; OSA, obstructive sleep apnea; WMH, white matter hyperintensities; FA, fractional anisotropy; MD, mean diffusivities; AD, axial diffusivities; RD, radial diffusivities.

Effects of an OSA treatment on brain structure

CPAP therapy is currently considered as the gold-standard to treat OSA (Senaratna et al., 2017). However, although it is highly effective, reduces daytime sleepiness and may limit cognitive dysfunction associated with OSA (Wang et al., 2020), a considerable proportion of diagnosed OSA patients either refuses or eventually ceases the use of CPAP (Lee et al., 2017). It is also uncertain whether treating OSA is useful for asymptomatic individuals or those with mild OSA, which then poses a challenge in terms of who and when someone should be treated. Thus, it is important to know if treating OSA can potentially stabilize and reverse brain structural changes, as it may provide clinical guidance and be a motivational factor for patients to adhere more to their treatment. Initial reports assessed GM changes using VBM in middle-aged participants with severe OSA, treated with CPAP therapy over a period of 2-6 months. While two studies found no significant longitudinal GM changes (Huynh et al., 2014; O'Donoghue et al., 2005), another noted frontal and hippocampal GM normalization (Canessa et al., 2011). Following these mixed results, recent studies sought to understand which factors might affect the efficiency of a treatment, such as the length of the treatment. Using deformation based morphometry in OSA participants treated with CPAP for 8-44 months, one group observed extensive GM increase in frontal and hippocampal regions, suggesting that long duration CPAP treatment might be necessary to observe important GM changes (Kim et al., 2016). However, the necessity of a long CPAP treatment to yield GM recovery is not supported by all treatment studies: Using volumetry, atrophy of the hippocampus, pallidus and corpus callosum at baseline in 55 moderate-to-severe OSA participants (mean age: 47.6) compared to controls, showed normalization after one-month CPAP treatment, suggesting reversible GM impairments (Rosenzweig et al., 2016). An increased thalamic volume, as well as significant improvements in verbal episodic memory and daytime sleepiness level were also noted post-treatment, supporting its short-term benefits.

Alternatively to CPAP, a recent VBM study followed mild to severe symptomatic OSA patients (mean age: 40.1) over 3 months after they underwent surgery to treat OSA and found GM atrophy in the anterior cingulate at baseline compared to controls, which persisted post-surgery, suggesting irreversible damage (Lin et al., 2016). However, a significant decrease in GM volume of the previously hypertrophied insula, precuneus and cerebellum, as well as improved levels of systematic inflammation, depression and cognitive functions were observed post-surgery. GM changes might thus be at least partly reversible after surgery to treat OSA, even in symptomatic individuals.

Only one study evaluated the impact of CPAP treatment in elderly participants (mean age: 71.3) using volumetry and cortical thickness to measure GM structure. At 3-month follow-up, decreased frontal and parietal thickness was observed exclusively in the non-treated group, while the CPAP group displayed improved cognitive functioning and increased frontal connectivity (Dalmases et al., 2015). Treating severe OSA could therefore be effective in slowing GM damage, even in older individuals. In addition, an intriguing recent post-mortem histologic study, which included 14 non-treated and 18 CPAP-treated OSA patients (mean age: 67.0), found that hippocampal myelin loss correlated with OSA severity in all patients, whereas hippocampal thinning correlated with OSA severity in non-treated patients only (Owen et al., 2019). This suggests that myelin damage could be permanent, while CPAP could protect against hippocampus atrophy.

Three studies have investigated the effects of CPAP on WM structure using diffusion tensor imaging. They all focused on middle-aged men with severe OSA, leading to a gap in the literature regarding the impact of CPAP in women and older individuals. In the first study, lower FA and MD were observed in the OSA group at baseline compared to controls, while a normalization of these metrics and recovery of cognitive functions were found after 12 months of CPAP (Castronovo et al., 2014). Two recent studies compared treated OSA participants with

and without residual daytime sleepiness. While one study observed lower FA in the internal capsule, corona radiata, and sagittal striatum of the sleepy group (Xiong et al., 2017), the other did not (J. Zhang et al., 2019). However, both studies reported higher MD and RD in treated OSA patients with residual sleepiness, suggesting an association between myelin damage and persistent daytime sleepiness (Xiong et al., 2017; J. Zhang et al., 2019).

Taken together, neuroimaging studies suggest that treating OSA can have a protective effect and even partly reverse GM and WM changes, although some structural changes might be irreversible.

Conclusions

OSA is highly prevalent, and it has become a recognized risk factor for various health outcomes, such as cognitive decline, dementia, cardiovascular and cerebrovascular diseases. It is no surprise that sleep fragmentation and hypoxemia induced by OSA could most likely be responsible for structural changes to the brain. Recent evidence suggests that there are two distinct patterns of GM and WM changes in OSA. The first pattern, characterized by neuroimaging markers of GM loss and damage, suggests chronic changes, cellular loss and accelerated aging processes. The second pattern, involving GM hypertrophy and lower WM diffusivities, is less understood and suggests more acute and reactive responses, whether they are adaptive or maladaptive. We hypothesize that these two patterns are biphasic in nature, and that one individual could transition between them over the course of their life. Although some structural damage could be permanent, particularly in symptomatic individuals, treating OSA with CPAP could slow down and/or even partly reverse these changes.

Gaps remain in the literature to have a comprehensive portrait of what is happening in the apneic brain. Surprisingly, almost no studies evaluated GM and WM changes concomitantly,

and thus, the interrelation of their structural changes remains unknown. Future studies should evaluate which mechanisms underlie these distinct patterns of neuroimaging markers in OSA (see Figure 1), and could use blood-based genomic, transcriptomic or proteomic biomarkers (A. Baril et al., 2018). Additionally, some OSA subpopulations were typically less studied and need more investigation, especially in treatment studies, such as mild OSA, elderly individuals and women. OSA is known to be a particularly heterogenous condition, and incident dementia risk in the OSA population might vary depending on many idiosyncrasies. For example, the presence of comorbidities (obesity, cardiovascular diseases, poor cognitive reserve, history of stroke) might affect how OSA impacts brain structure. More importantly, longitudinal and prospective studies investigating brain structure in OSA are lacking, as well as studies relating neuroimaging markers with negative cognitive outcomes such as incident dementia.

References

1. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *The Lancet Respiratory medicine*. 2019;7(8):687-98.
2. Watson NF. Health Care Savings: The Economic Value of Diagnostic and Therapeutic Care for Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(8):1075-7.
3. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2002;360(9328):237-45.
4. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14.
5. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70-81.
6. Iqbal N, Kinoshita LM, Noda A, Friedman L, Yesavage JA, Zeitzer JM. Ubiquity of Undiagnosed Sleep Disordered Breathing in Community-Dwelling Older Male Veterans. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24(2):170-3.
7. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):144-53.
8. Gagnon K, Baril AA, Gagnon JF, Fortin M, Décary A, Lafond C, et al. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Pathol Biol (Paris)*. 2014;62(5):233-40.
9. Geovanini GR, Wang R, Weng J, Jenny NS, Shea S, Allison M, et al. Association between Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Risk Factors: Variation by Age, Sex, and Race. *The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(8):970-7.
10. King S, Cuellar N. Obstructive Sleep Apnea as an Independent Stroke Risk Factor: A Review of the Evidence, Stroke Prevention Guidelines, and Implications for Neuroscience Nursing Practice. *J Neurosci Nurs*. 2016;48(3):133-42.

11. Saunamaki T, Jehkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand.* 2007;116(5):277-88.
12. Gosselin N, Baril AA, Osorio RS, Kaminska M, Carrier J. Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Cognitive Decline in Older Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(2):142-8.
13. Zhu X, Zhao Y. Sleep-disordered breathing and the risk of cognitive decline: a meta-analysis of 19,940 participants. *Sleep Breath.* 2018;22(1):165-73.
14. Douglas RM, Ryu J, Kanaan A, Del Carmen Rivero M, Dugan LL, Haddad GG, et al. Neuronal death during combined intermittent hypoxia/hypercapnia is due to mitochondrial dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010;298(6):C1594-602.
15. Franklin KA. Cerebral haemodynamics in obstructive sleep apnoea and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Med Rev.* 2002;6(6):429-41.
16. Unnikrishnan D, Jun J, Polotsky V. Inflammation in sleep apnea: an update. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16(1):25-34.
17. Yang Q, Wang Y, Feng J, Cao J, Chen B. Intermittent hypoxia from obstructive sleep apnea may cause neuronal impairment and dysfunction in central nervous system: the potential roles played by microglia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:1077-86.
18. Blackwell T, Yaffe K, Laffan A, Redline S, Ancoli-Israel S, Ensrud KE, et al. Associations between sleep-disordered breathing, nocturnal hypoxemia, and subsequent cognitive decline in older community-dwelling men: the Osteoporotic Fractures in Men Sleep Study. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(3):453-61.
19. Haensel A, Bardwell WA, Mills PJ, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Morgan EE, et al. Relationship between inflammation and cognitive function in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2009;13(1):35-41.
20. Zhou L, Chen P, Peng Y, Ouyang R. Role of Oxidative Stress in the Neurocognitive Dysfunction of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:9626831.

21. Andre C, Rehel S, Kuhn E, Landeau B, Moulinet I, Tournon E, et al. Association of Sleep-Disordered Breathing With Alzheimer Disease Biomarkers in Community-Dwelling Older Adults: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020.
 - In cognitively asymptomatic elderly, the presence of obstructive sleep apnea was associated with cortical hypertrophy in the precuneus and posterior cingulate, which was present concomitantly with increased amyloid deposition, glucose metabolism and regional perfusion in these regions. This study suggests functional and structural compensation in reaction to amyloid pathology in obstructive sleep apnea.
22. Bubu OM, Pirraglia E, Andrade AG, Sharma RA, Gimenez-Badia S, Umasabor-Bubu OQ, et al. Obstructive sleep apnea and longitudinal Alzheimer's disease biomarker changes. *Sleep.* 2019;42(6).
23. Liguori C, Chiaravalloti A, Izzi F, Nuccetelli M, Bernardini S, Schillaci O, et al. Sleep apnoeas may represent a reversible risk factor for amyloid-beta pathology. *Brain.* 2017;140(12):e75.
24. Yun CH, Lee HY, Lee SK, Kim H, Seo HS, Bang SA, et al. Amyloid Burden in Obstructive Sleep Apnea. *J Alzheimers Dis.* 2017;59(1):21-9.
25. Kaur B, Himali JJ, Seshadri S, Beiser AS, Au R, McKee AC, et al. Association between neuropathology and brain volume in the Framingham Heart Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(3):219-25.
26. Wu A, Sharrett AR, Gottesman RF, Power MC, Mosley TH, Jr., Jack CR, Jr., et al. Association of Brain Magnetic Resonance Imaging Signs With Cognitive Outcomes in Persons With Nonimpaired Cognition and Mild Cognitive Impairment. *JAMA Netw Open.* 2019;2(5):e193359.
27. Shi Y, Chen L, Chen T, Li L, Dai J, Lui S, et al. A Meta-analysis of Voxel-based Brain Morphometry Studies in Obstructive Sleep Apnea. *Sci Rep.* 2017;7(1):10095.

28. Celle S, Delon-Martin C, Roche F, Barthelemy JC, Pepin JL, Dojat M. Desperately seeking grey matter volume changes in sleep apnea: A methodological review of magnetic resonance brain voxel-based morphometry studies. *Sleep Med Rev.* 2016;25:112-20.
29. Marchi NA, Ramponi C, Hirotsu C, Haba-Rubio J, Lutti A, Preisig M, et al. Mean Oxygen Saturation during Sleep Is Related to Specific Brain Atrophy Pattern. *Ann Neurol.* 2020.
- In the largest cohort evaluating grey matter structure in obstructive sleep apnea, measures of more severe hypoxemia correlated with multiple regions of cortical and subcortical grey matter atrophy, even when adjusting for age, gender, body mass index, diabetes, dyslipidemia, hypertension, smoking, and alcohol consumption. This study underlines the importance of hypoxemia as a factor in grey matter loss.
30. Lutsey PL, Norby FL, Gottesman RF, Mosley T, MacLehose RF, Punjabi NM, et al. Sleep Apnea, Sleep Duration and Brain MRI Markers of Cerebral Vascular Disease and Alzheimer's Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). *PLoS One.* 2016;11(7):e0158758.
31. Baril AA, Gagnon K, Brayet P, Montplaisir J, De Beaumont L, Carrier J, et al. Gray Matter Hypertrophy and Thickening with Obstructive Sleep Apnea in Middle-aged and Older Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(11):1509-18.
32. Cross NE, Memarian N, Duffy SL, Paquola C, LaMonica H, D'Rozario A, et al. Structural brain correlates of obstructive sleep apnoea in older adults at risk for dementia. *Eur Respir J.* 2018;52(1).
- This study evaluated older individuals at risk of dementia and highlights the potential biphasic pattern of neuroimaging findings in obstructive sleep apnea. More severe hypoxemia was associated with temporal thinning, which correlated with memory impairments; whereas sleep fragmentation was associated with grey matter hypertrophy and thickening.

33. Sforza E, Celle S, Saint-Martin M, Barthelemy JC, Roche F. Hippocampus volume and subjective sleepiness in older people with sleep-disordered breathing: a preliminary report. *J Sleep Res.* 2016;25(2):190-3.
34. Celle S, Boutet C, Annweiler C, Barthelemy JC, Roche F. Sleep apnoea in the asymptomatic elderly: a real issue for the brain? *Eur Respir J.* 2018;51(6).
35. Taylor KS, Millar PJ, Murai H, Haruki N, Kimmerly DS, Bradley TD, et al. Cortical autonomic network gray matter and sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2018;41(2).
36. Macey PM, Prasad JP, Ogren JA, Moiyadi AS, Aysola RS, Kumar R, et al. Sex-specific hippocampus volume changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage Clin.* 2018;20:305-17.
37. Macey PM, Haris N, Kumar R, Thomas MA, Woo MA, Harper RM. Obstructive sleep apnea and cortical thickness in females and males. *PLoS One.* 2018;13(3):e0193854.
38. Markus HS, Lythgoe DJ, Ostegaard L, O'Sullivan M, Williams SC. Reduced cerebral blood flow in white matter in ischaemic leukoaraiosis demonstrated using quantitative exogenous contrast based perfusion MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(1):48-53.
39. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology.* 1993;43(9):1683-9.
40. Kim H, Yun C-H, Thomas RJ, Lee SH, Seo HS, Cho ER, et al. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Cerebral White Matter Change in a Middle-Aged and Older General Population. *Sleep.* 2013;36(5):709-15.
41. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Castillo PR. Relationship between obstructive sleep apnea and neuroimaging signatures of cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults. The Atahualpa Project. *Sleep Medicine.* 2017;37:10-2.

42. Choi K-M, Thomas RJ, Yoon DW, Lee SK, Baik I, Shin C. Interaction between Obstructive Sleep Apnea and Shortened Telomere Length on Brain White Matter Abnormality. *Sleep*. 2016;39(9):1639-45.
43. Baril AA, Gagnon K, Descoteaux M, Bedetti C, Chami S, Sanchez E, et al. Cerebral white matter diffusion properties and free-water with obstructive sleep apnea severity in older adults. *Hum Brain Mapp*. 2020.
- In middle-aged and older adults, mild obstructive sleep apnea was associated with widespread decreased diffusivities, as well as a lower extracellular free-water fraction, suggesting cytotoxic edema or reactive gliosis. Obstructive sleep apnea of a milder severity can lead to important consequences on the brain's white matter. Significantly less extensive diffusivity changes were observed in the moderate-to-severe group, suggesting heterogenous pathological responses leading to partial normalization.
44. Schulz UG, Mason RH, Craig SE, Howard S, Nicoll DJ, Kohler M, et al. Leukoaraiosis on MRI in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(4):363-9.
45. Yilmaz Avci A, Avci S, Lakadamyali H, Can U. Hypoxia and inflammation indicate significant differences in the severity of obstructive sleep apnea within similar apnea-hypopnea index groups. *Sleep and Breathing*. 2017;21(3):703-11.
46. Maillard P, Carmichael O, Harvey D, Fletcher E, Reed B, Mungas D, et al. FLAIR and Diffusion MRI Signals Are Independent Predictors of White Matter Hyperintensities. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(1):54-61.
47. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2007;4(3):316-29.

48. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2001;13(4):534-46.
49. Macey PM, Kumar R, Yan-Go FL, Woo MA, Harper RM. Sex differences in white matter alterations accompanying obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2012;35(12):1603-13.
50. Kumar R, Chavez AS, Macey PM, Woo MA, Yan-Go FL, Harper RM. Altered global and regional brain mean diffusivity in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of neuroscience research*. 2012;90(10):2043-52.
51. Kumar R, Pham TT, Macey PM, Woo MA, Yan-Go FL, Harper RM. Abnormal myelin and axonal integrity in recently diagnosed patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2014;37(4):723-32.
52. Castronovo V, Scifo P, Castellano A, Aloia MS, Iadanza A, Marelli S, et al. White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment. *Sleep*. 2014;37(9):1465-75.
53. Chen HL, Lu CH, Lin HC, Chen PC, Chou KH, Lin WM, et al. White matter damage and systemic inflammation in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2015;38(3):361-70.
54. Chen HL, Huang CC, Lin HC, Lu CH, Chen PC, Chou KH, et al. White matter alteration and autonomic impairment in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(2):293-302.
55. Koo DL, Kim HR, Kim H, Seong JK, Joo EY. White matter tract-specific alterations in male patients with untreated obstructive sleep apnea are associated with worse cognitive function. *Sleep*. 2020;43(3).

- This study evaluated middle-aged men with severe obstructive sleep apnea and found an association between lower fractional anisotropy in the uncinate fasciculus and poorer working memory and visuoconstructive performance, which was even stronger with increased hypoxemia level. These findings underline that anterior white matter changes could be linked to decreased cognitive functioning in obstructive sleep apnea.

56. Lee M-H, Yun C-H, Min A, Hwang YH, Lee SK, Kim DY, et al. Altered structural brain network resulting from white matter injury in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2019;42(9).
57. Zhang J, Weaver TE, Zhong Z, Nisi RA, Martin KR, Steffen AD, et al. White matter structural differences in OSA patients experiencing residual daytime sleepiness with high CPAP use: a non-Gaussian diffusion MRI study. *Sleep Med*. 2019;53:51-9.
58. Bennett IJ, Madden DJ. Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience*. 2014;276:187-205.
59. Zhang B, Zhu DM, Zhao W, Zhang Y, Yang Y, Zhang C, et al. Selective microstructural integrity impairments of the anterior corpus callosum are associated with cognitive deficits in obstructive sleep apnea. *Brain Behav*. 2019;9(12):e01482.
60. Bennett IJ, Madden DJ, Vaidya CJ, Howard DV, Howard JH, Jr. Age-related differences in multiple measures of white matter integrity: A diffusion tensor imaging study of healthy aging. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(3):378-90.
61. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666.
62. Montal V, Vilaplana E, Alcolea D, Pegueroles J, Pasternak O, Gonzalez-Ortiz S, et al. Cortical microstructural changes along the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement*. 2018;14(3):340-51.
63. Pini L, Pievani M, Bocchetta M, Altomare D, Bosco P, Cavedo E, et al. Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing Res Rev*. 2016;30:25-48.
64. Pitkonen M, Abo-Ramadan U, Marinkovic I, Pedrono E, Hasan KM, Strbian D, et al. Long-term evolution of diffusion tensor indices after temporary experimental ischemic stroke in rats. *Brain Res*. 2012;1445:103-10.

65. Ryan NS, Keihaninejad S, Shakespeare TJ, Lehmann M, Crutch SJ, Malone IB, et al. Magnetic resonance imaging evidence for presymptomatic change in thalamus and caudate in familial Alzheimer's disease. *Brain*. 2013;136(Pt 5):1399-414.
66. Stebbins GT, Nyenhuis DL, Wang C, Cox JL, Freels S, Bangen K, et al. Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment. *Stroke*. 2008;39(3):785-93.
67. Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, Aloia MS, Marelli S, Falini A, et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(10):1419-26.
68. Kim H, Joo E, Suh S, Kim JH, Kim ST, Hong SB. Effects of long-term treatment on brain volume in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(1):395-409.
69. Rosenzweig I, Glasser M, Crum WR, Kempton MJ, Milosevic M, McMillan A, et al. Changes in Neurocognitive Architecture in Patients with Obstructive Sleep Apnea Treated with Continuous Positive Airway Pressure. *EBioMedicine*. 2016;7:221-9.
70. Xiong Y, Zhou XJ, Nisi RA, Martin KR, Karaman MM, Cai K, et al. Brain white matter changes in CPAP-treated obstructive sleep apnea patients with residual sleepiness. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2017;45(5):1371-8.
71. Xing S, Lacey EH, Skipper-Kallal LM, Jiang X, Harris-Love ML, Zeng J, et al. Right hemisphere grey matter structure and language outcomes in chronic left hemisphere stroke. *Brain*. 2016;139(Pt 1):227-41.
72. Rosenzweig I, Glasser M, Polsek D, Leschziner GD, Williams SC, Morrell MJ. Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):404-14.
73. Rosenzweig I, Morrell MJ. Hypotrophy versus Hypertrophy: It's Not Black or White with Gray Matter. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(11):1416-8.

74. Huynh NT, Prilipko O, Kushida CA, Guilleminault C. Volumetric Brain Morphometry Changes in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Effects of CPAP Treatment and Literature Review. *Frontiers in Neurology*. 2014;5(58).
75. Patel SK, Hanly PJ, Smith EE, Chan W, Coutts SB. Nocturnal Hypoxemia Is Associated with White Matter Hyperintensities in Patients with a Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015;11(12):1417-24.
76. Aviles-Reyes RX, Angelo MF, Villarreal A, Rios H, Lazarowski A, Ramos AJ. Intermittent hypoxia during sleep induces reactive gliosis and limited neuronal death in rats: implications for sleep apnea. *J Neurochem*. 2010;112(4):854-69.
77. Baronio D, Martinez D, Fiori CZ, Bambini-Junior V, Forgiarini LF, Pase da Rosa D, et al. Altered aquaporins in the brains of mice submitted to intermittent hypoxia model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;185(2):217-21.
78. Almendros I, Wang Y, Gozal D. The polymorphic and contradictory aspects of intermittent hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;307(2):L129-40.
79. Jackman KA, Zhou P, Faraco G, Peixoto PM, Coleman C, Voss HU, et al. Dichotomous effects of chronic intermittent hypoxia on focal cerebral ischemic injury. *Stroke*. 2014;45(5):1460-7.
80. Hoth KF, Zimmerman ME, Meschede KA, Arnedt JT, Aloia MS. Obstructive sleep apnea: impact of hypoxemia on memory. *Sleep Breath*. 2013;17(2):811-7.
81. Lin W-C, Huang C-C, Chen H-L, Chou K-H, Chen P-C, Tsai N-W, et al. Longitudinal brain structural alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea before and after surgical treatment. *Journal of translational medicine*. 2016;14(1):139-.
82. Sahlman J, Pukkila M, Seppa J, Tuomilehto H. Evolution of mild obstructive sleep apnea after different treatments. *Laryngoscope*. 2007;117(6):1107-11.

83. Dalmases M, Torres M, Marquez-Kisinousky L, Almendros I, Planas AM, Embid C, et al. Brain tissue hypoxia and oxidative stress induced by obstructive apneas is different in young and aged rats. *Sleep*. 2014;37(7):1249-56.
84. Goff EA, O'Driscoll DM, Simonds AK, Trinder J, Morrell MJ. The cardiovascular response to arousal from sleep decreases with age in healthy adults. *Sleep*. 2008;31(7):1009-17.
85. Lavie L, Lavie P. Ischemic preconditioning as a possible explanation for the age decline relative mortality in sleep apnea. *Med Hypotheses*. 2006;66(6):1069-73.
86. Yim-Yeh S, Rahangdale S, Nguyen AT, Jordan AS, Novack V, Veves A, et al. Obstructive sleep apnea and aging effects on macrovascular and microcirculatory function. *Sleep*. 2010;33(9):1177-83.
87. Wang ML, Wang C, Tuo M, Yu Y, Wang L, Yu JT, et al. Cognitive Effects of Treating Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Alzheimers Dis*. 2020.
88. Lee CHK, Leow LC, Song PR, Li H, Ong TH. Acceptance and Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Therapy in patients with Obstructive Sleep Apnea (OSA) in a Southeast Asian privately funded healthcare system. *Sleep Sci*. 2017;10(2):57-63.
89. O'Donoghue FJ, Briellmann RS, Rochford PD, Abbott DF, Pell GS, Chan CH, et al. Cerebral structural changes in severe obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(10):1185-90.
90. Dalmases M, Sole-Padullés C, Torres M, Embid C, Nunez MD, Martínez-García MA, et al. Effect of CPAP on Cognition, Brain Function, and Structure Among Elderly Patients With OSA: A Randomized Pilot Study. *Chest*. 2015;148(5):1214-23.
91. Owen JE, Benediktsdóttir B, Gislason T, Robinson SR. Neuropathological investigation of cell layer thickness and myelination in the hippocampus of people with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2019;42(1).

- This post-mortem study found that people with obstructive sleep apnea known to be treated with continuous positive airway pressure therapy displayed less hippocampal atrophy, but similar demyelination compared to untreated individuals. This suggests that while grey matter changes may be reversible, white matter damage could be permanent.

92. Baril AA, Carrier J, Lafreniere A, Warby S, Poirier J, Osorio RS, et al. Biomarkers of dementia in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev.* 2018;42:139-48.

Chapitre 3 : Objectifs et hypothèses

3.1 Questions en suspens

Comme relevé dans la revue de la littérature présentée au chapitre 2, plusieurs études transversales antérieures ont étudié la structure de la substance grise cérébrale chez les individus d'âge moyen et âgés présentant de l'AOS, menant à des résultats variables (p.ex. volumes plus grands ou plus petits de régions cérébrales chez les personnes avec AOS que chez les personnes sans AOS). Cependant, la compréhension de ce qui pourrait expliquer la disparité entre les études demeure relativement limitée, mais pourrait être en partie liée aux caractéristiques des participants (p. ex. âge, sexe, statut cognitif) et aux mécanismes sous-jacents (p. ex. l'œdème et la neuroinflammation). Finalement, la plupart des études transversales ont utilisé l'indice d'apnée-hypopnée comme marqueur de sévérité, ce qui fait que la contribution spécifique de l'hypoxémie intermittente et de la fragmentation du sommeil aux mesures de neuroimagerie dans l'AOS demeure peu connue.

De plus, la vaste majorité des études longitudinales existantes évaluant les changements de la substance grise cérébrale au fil du temps en lien avec la présence d'AOS traitée ou non traitée s'est concentrée sur de jeunes adultes ou des adultes d'âge moyen. Ceci nous amène à nous questionner sur le patron pouvant être observé chez les personnes plus âgées, qui demeure à ce jour largement inconnu. Chez un cerveau vieillissant, il pourrait potentiellement être trop tard pour que le traitement par PPC puisse arrêter les processus de neurodégénérescence, comparativement à un cerveau plus jeune.

3.2 Objectifs et hypothèses

L'objectif global de la thèse est de caractériser les associations entre l'AOS et les marqueurs structuraux de neuroimagerie dans les régions cérébrales impliquées dans la pathologie de la MA chez des personnes âgées de plus de 55 ans. Une attention particulière sera portée à plusieurs facteurs pouvant avoir un impact significatif sur ces associations, qui ont néanmoins été étudiées de manière limitée jusqu'à présent. Ceux-ci incluent les caractéristiques des participants (p. ex. âge, sexe, troubles cognitifs) et les mécanismes biologiques pouvant expliquer ces changements (p.ex. estimation de l'œdème cérébral).

L'objectif du premier article est d'étudier les liens entre la sévérité de l'AOS et le volume des sous-régions du lobe temporal médian dans l'ensemble de notre échantillon, ainsi que dans certains sous-groupes : 1) selon le sexe; 2) selon l'âge; 3) selon le statut cognitif. De plus, nous appliquerons une correction pour la portion d'eau libre (*free-water; FW*) à nos volumes. La portion d'eau libre permet d'obtenir une estimation de l'œdème extracellulaire. La sévérité de l'AOS sera définie selon diverses variables représentant les deux processus centraux à la pathologie, soit l'hypoxémie intermittente et la fragmentation du sommeil. L'hypothèse de cette étude était que les participants présentant une hypoxémie plus sévère présenteraient principalement des augmentations de volume des sous-régions du lobe temporal médian. Nous pensions également que ces relations seraient présentes dans certains sous-groupes de notre échantillon seulement, soit les femmes, les participants plus jeunes, ainsi que ceux présentant un TCL de type amnésique. Finalement, nous nous attendions à ce que les augmentations de volume puissent être en partie expliquées par la présence d'œdème cérébral.

La deuxième étude représente un découlant direct de la première étude présentée dans le cadre de cette thèse et comprend des données acquises de manière longitudinale. Ici, nous avons étudié les liens entre la sévérité de l'AOS au premier temps de mesure et les changements

de volumes de substance grise des sous-régions du lobe temporal médian sur une période d'environ deux ans. Nous avons également exploré comment l'âge et le sexe des participants pouvaient modérer ces associations. L'hypothèse de cette étude était que nous observerions une association entre une plus grande sévérité de l'AOS chez les participants non traités et un plus grand taux d'atrophie au fil du temps. Nous pensions également que les participants plus âgés présenteraient un plus grand taux d'atrophie que les participants plus jeunes.

Chapitre 4: Partie expérimentale

4.1 Article 1: Medial temporal lobe and obstructive sleep apnea: effect of sex, age, cognitive status and free-water

Marie-Ève Martineau-Dussault ^{1,2}, Claire André ^{1,2}, Véronique Daneault ^{1,3}, Andrée-Ann Baril ^{4,5}, Katia Gagnon ^{6,7}, Hélène Blais ¹, Dominique Petit ^{1,7}, Jacques Y. Montplaisir ^{1,7}, Dominique Lorrain ^{8,9}, Célyne Bastien ^{10,11}, Carol Hudon ^{10,11}, Maxime Descoteaux ^{12,13}, Arnaud Boré ^{3,12,13}, Guillaume Theaud ^{12,13}, Cynthia Thompson ¹, Julie Legault ^{1,2}, Guillermo E. Martinez Villar ^{1,2}, Alexandre Lafrenière ^{1,2}, Chantal Lafond ^{14,15}, Danielle Gilbert ^{16,17}, Julie Carrier ¹⁻³, Nadia Gosselin ^{1,2}

1. Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montreal, Canada
2. Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Canada
3. Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, CIUSSS du Centre-Sud-de l'Île-de-Montréal, Montreal, Canada
4. Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Canada
5. Douglas Mental Health University Institute, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montreal, Canada
6. Hôpital en santé mentale Rivière-des-Prairies, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montreal, Canada
7. Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, Canada
8. Research center on aging, Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke, CIUSSS de l'Estrie, Sherbrooke, Canada

9. Department of psychology, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Canada
10. CERVO Research Center, Quebec City, Canada.
11. École de psychologie Université Laval, Quebec City, Canada.
12. Sherbrooke Connectivity Imaging Laboratory (SCIL), Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada
13. Imeka Solutions Inc, Sherbrooke, Canada
14. Department of Medecine, Université de Montréal, Montreal, Canada
15. Department of Pneumonology, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montreal, Canada
16. Department of Radiology, Radio-oncology and nuclear medicine, Université de Montréal, Montreal, Canada
17. Department of Radiology, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Canada

Publié dans: Neuroimage: Clinical

Contribution de la candidate : Participation à la conception de l'étude, à l'acquisition et à l'analyse des données, à l'interprétation des résultats, rédaction initiale de l'article, création des figures, révision critique des différentes versions.

Abstract

Medial temporal structures, namely the hippocampus, the entorhinal cortex and the parahippocampal gyrus, are particularly vulnerable to Alzheimer's disease and hypoxemia. Here, we tested the associations between OSA severity and medial temporal lobe volumes in 114 participants aged 55-86 years (35% women). We also investigated the impact of sex, age, cognitive status, and free-water fraction correction on these associations. Increased OSA severity was associated with larger hippocampal and entorhinal cortex volumes in women, but not in men. Greater OSA severity also correlated with increased hippocampal volumes in participants with amnesic mild cognitive impairment, but not in cognitively unimpaired participants, regardless of sex. Using free-water corrected volumes eliminated all significant associations with OSA severity. Therefore, the increase in medial temporal subregion volumes may possibly be due to edema. Whether these structural manifestations further progress to neuronal death in non-treated OSA patients should be investigated.

Keywords: sleep-disordered breathing, entorhinal cortex, hippocampus, sex differences, mild cognitive impairment

1. Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is possibly the most harmful sleep disorder for brain health, as it fragments sleep chronically and provokes intermittent episodes of hypoxemia that lead to oxidative stress, neuroinflammation and neuronal death (Lim & Pack, 2014). OSA is associated with increased amyloid and tau burden, two hallmarks of Alzheimer's disease (AD) (Bubu et al., 2019). In addition, most epidemiological studies have shown an increased risk of cognitive decline and dementia in apneic adults (Leng et al., 2017).

Neuroimaging studies have investigated whether neurodegenerative changes occur in middle-aged and older adults with OSA. The entorhinal cortex, the hippocampi and the parahippocampal gyri are particularly important to investigate, as they are early affected in AD (Braak & Braak, 1991) and vulnerable to hypoxemia (Bartsch et al., 2015). Previous studies found a loss of grey matter volume in these regions (Marchi et al., 2020; Owen et al., 2019; Shi et al., 2017), others did not report changes (André et al., 2020; A.-A. Baril et al., 2017), and a few observed increased volumes (Cross et al., 2018; Macey et al., 2018; Rosenzweig et al., 2013). The latter phenomenon is intriguing and might be due to intra- or extracellular fluid accumulation (cerebral edema) affecting grey matter volume estimates (André et al., 2020; A.-A. Baril et al., 2017; Baril et al., 2020; Rosenzweig & Morrell, 2017). In accordance with this hypothesis, experimental models showed reactive gliosis and higher brain water content in mice exposed to intermittent hypoxia compared to non-exposed mice (Baronio et al., 2013; Wang et al., 2018). In humans, an abnormally low whole brain free-water (FW) fraction (Baril et al., 2020) has been observed in adults with OSA compared to non-apneic participants, suggesting intracellular edema. FW fraction is a neuroimaging algorithm applied to diffusion magnetic resonance imaging (MRI) that measures water diffusing freely in the extracellular space, providing an estimate of edema and neuroinflammation. Abnormally low FW fraction suggests intracellular edema or reactive gliosis (Anderova et al., 2011; Montal et al., 2018), while a high FW fraction suggests extracellular edema, and is observed concomitantly with age-

related atrophy (Edde et al., 2020), mild cognitive impairment (MCI) and AD (Dumont et al., 2019; Montal et al., 2018).

Individual characteristics may also impact how OSA severity increases risks of neurodegeneration. These characteristics include being a woman, younger age (middle-aged in comparison with the elderly) and ongoing neurodegenerative processes (Bubu, Andrade, et al., 2020; Legault et al., 2021). Most OSA and neuroimaging studies have controlled for these variables but have not tested whether they interact with OSA severity to predict changes in brain structure. These factors have the potential to explain part of the heterogeneity observed in previous studies and could orient clinical strategies regarding OSA screening and treatment. The present study aimed at 1) characterizing the links between OSA severity and grey matter volume in the hippocampi, the entorhinal cortex and the parahippocampal gyri, 2) testing how sex, age, and cognitive status affect these associations and 3) verify whether associations between OSA and medial temporal grey matter volumes could be partly explained by changes in water content by applying a FW fraction correction to volumes. We hypothesized that OSA severity, particularly hypoxemia, would be associated with medial temporal lobe hypertrophy and that these associations would be stronger in women, younger participants, and those with amnesic MCI (aMCI). We also expected that part of the hypertrophy would be explained by cerebral edema.

2. Methods

We included participants aged 55 to 86 years old, recruited between August 2012 and March 2020. Most participants included in this study were from a project on OSA and MCI (n=91) and were also included in past studies from our group (Baril et al., 2015; Baril, Gagnon, et al., 2018; A.-A. Baril et al., 2017; Baril et al., 2020; Gosselin et al., 2016; L'Heureux et al., 2021). The remaining participants included in the sample were part of a recent multicenter study on sleep and MCI (n=45). These participants were recruited in Montreal (n=25), or Sherbrooke (n=20).

Exclusion criteria were inability to communicate in French or English, diagnosed neurological or psychiatric diseases, sleep disorders other than OSA, treated OSA, cerebrovascular or pulmonary diseases, body mass index $>40 \text{ kg/m}^2$, < 7 years of education, uncontrolled diabetes or hypertension, drugs or alcohol addiction or abuse, contraindications for MRI, dementia suspicion and use of psychoactive medication. We also excluded non-amnesic MCI participants from our sample, as medial temporal lobe changes are more central to the pathophysiology of participants with aMCI. Data from four protocols were used, all approved by institutional ethics committees (#2012-697, #12-13-008, #2010-468 and #MP-32-2018-1537), and participants gave their written consent.

All potential participants were scheduled for an initial visit, which allowed obtaining information regarding their eligibility for the study. Eligible participants proceeded to a second visit, which included an overnight polysomnography, a neuropsychological assessment, and questionnaires. Participants were then asked to return for a 3T MRI session (range: 3 days to 13 months; mean delay: $111 \text{ days} \pm 72 \text{ days}$).

2.1 Polysomnography

The polysomnography included a 12 to 19-channel electroencephalography montage based on the international 10-20 system and used mastoid references. Participants were recorded using a Grass system and digitized using Harmonie software ($n=91$ participants; bandpass 0.3-100Hz; sampling rate 256Hz), or with Natus system (Brain Monitor, Trex or Embla NDx) ($n=45$ participants; bandpass 0.3-300Hz; sampling rate 512Hz). The montage included an electrooculogram, an electrocardiogram, as well as chin and anterior tibialis electromyogram. An oronasal canula, an oronasal thermistor and a thoraco-abdominal strain gauge were used in addition to transcutaneous finger pulse oximeter. Apneas were defined as a reduction of

airflow $\geq 90\%$ for at least 10 seconds and hypopneas as a diminution of airflow $\geq 30\%$ for at least 10 seconds, ending with an oxygen desaturation $\geq 3\%$ or with an arousal (Berry et al., 2012). Sleep stage scoring was done according to the American Academy of Sleep Medicine criteria by an experienced sleep technologist (Berry et al., 2012).

2.2 Principal components analysis of OSA severity

Based on the methodology of past OSA neuroimaging studies (A.-A. Baril et al., 2017; Cross et al., 2018), we used a principal components analysis (PCA) to extract independent variables of OSA severity. This allowed to include multiple markers of OSA severity into our analysis, while limiting multicollinearity and the number of statistical tests done. Briefly, we used a criterion of eigenvalues higher than 1 and a varimax rotation and obtained two components (sleep fragmentation and hypoxemia; see table 1).

Table 1. Results from the principal component analysis of respiratory and sleep variables

	Component	
	Sleep fragmentation	Hypoxemia
Number of arousals associated with a respiratory event	0.92	0.16
Number of stage transitions from NREM1 and wakefulness	0.81	-0.05
Apnea-hypopnea index, events/h	0.73	0.41
Micro-arousal index, events/h	0.64	0.52
Inverted minimum oxygen saturation, %	0.22	0.81
Inverted mean oxygen saturation, %	-0.02	0.82
3% Oxygen Desaturation Index, events/h	0.57	0.66
Accounted variance, %	40.5	31.9

2.3 MRI acquisition

All neuroimaging data were acquired between December 2012 and December 2019. The sample included 136 participants which underwent neuroimaging acquisitions at the Neuroimaging Functional Unit of the Montreal Geriatric University Institute, with either the Siemen Magnetom Trio Tim (n=91) or the upgraded Siemen Prisma Fit scanner (n=25), or at University Institute of Geriatrics of Sherbrooke with a 3T Ingenia Philips Scanner (n=20). 91 participants completed the scanning protocol between December 2012 and July 2016 with the Magnetom 3T Trio Tim Siemens Scanner with a 32-channel head coil. The parameters used were those of the Massachusetts General Hospital (Boston, Massachusetts, USA). A three-

dimensional (3D-T1) T1-weighted Turbo Flash multi-echo Magnetization-prepared rapid gradient-echo (MPRAGE) sequence was acquired first using the following parameters: repetition time = 2,530 ms/root mean square of four echo times = 1.64 ms, 3.50 ms, 5.36 ms, 7.22 ms; inversion time: 1200 ms ; matrix size = 256 × 256; field of view = 256 × 256 mm; voxel size = 1.0 mm isotropic; flip angle = 7°; and 176 sagittal orientations. In addition, a pulsed spin echo diffusion-weighted imaging sequence was acquired, as well as a reference image without diffusion ($b = 0$ s/mm²). The following parameters were used: 64 uniformly distributed directions; b value of 1000 s/mm²; repetition time = 9,100 ms; echo time = 89 ms; 72 slices; matrix size = 120 × 120 mm; field of view = 240 × 240 mm; voxel size = 2.0 mm isotropic; flip angle = 90°.

The other 45 participants were tested between August 2019 and December 2019 in Montreal and Sherbrooke research sites. For this study, The Canadian Dementia Imaging Protocol (www.cdip-pcid.ca) developed by the Canadian Consortium on Neurodegeneration in Aging was used to harmonize acquisition parameters between sites and minimize the impact of using different scanners. Overall, 25 participants were tested with the upgraded scanner, the 3T Prisma Tim Siemen Scanner. First, a T1-weighted MPRAGE sequence was acquired following these parameters: repetition time = 2300 ms; echo time = 2.98 ms; inversion time: 900 ms; matrix size = 256 × 256; field of view = 256 × 256 mm; voxel size = 1.0 mm isotropic; flip angle = 9°; and 192 sagittal orientations. The acquisition of a diffusion sequence was done with the following parameters: 32 uniformly distributed directions; b value 1 of 0 s/mm²; b value 2 of 1000 s/mm²; repetition time = 6900 ms; echo time = 64 ms; 70 slices; field of view = 256 × 256 mm; voxel size = 2.0 mm isotropic. The remaining 20 participants were tested using a 3T Ingenia Philips Scanner. The MPRAGE sequence was acquired with these parameters: repetition time = 7.1 ms; echo time = 3.2 ms; inversion time: 944.55 ms; matrix size = 256 × 256; field of view = 256 × 256 mm; voxel size = 1.0 mm isotropic; flip angle = 9°; and 192 sagittal orientations. The

acquisition of a diffusion sequence was done with the following parameters: 32 uniformly distributed directions; b value 1 of 0 s/mm²; b value 2 of 1000 s/mm²; repetition time = 10,185 ms; echo time = 109 ms; 70 slices; field of view = 256 × 256 mm; voxel size = 2.0 mm isotropic.

2.4 MRI Analyses

Volumes of regions of interest (ROIs) were obtained using Freesurfer 7.1 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). T1-weighted imaging scans were processed using 'Recon-all' automatic segmentation, which allowed computing volumes of the entorhinal cortex and the parahippocampal gyrus. The steps included motion correction, registration, intensity normalisation, removal of non-brain tissues, smoothing and inflating, tracing of white/grey matter boundaries and a cortical parcellation and labelling based on a probabilistic atlas. The 'Segmentation of hippocampal subfields and nuclei of the amygdala module' was used to obtain whole hippocampal volume, as it is expected to provide a more accurate volume estimation than the standard Freesurfer pipeline by using a statistical atlas constructed with both ex vivo and in vivo MRI data (Iglesias et al., 2015). These volumes were then normalized with the estimated total intracranial volume (TIV) obtained with CAT12, as this estimation is considered superior to the one provided by FreeSurfer in the context of neurodegeneration and when multiple scanners are used (Malone et al., 2015; Tavares et al., 2019). To obtain TIV values, standard segmentation preprocessing was done using Computational Anatomy Toolbox version 12.7 (CAT12, Jena University Hospital, Germany; release 1742; www.neuro.uni-jena.de/cat/index.html) for SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK; release 6906) (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), under MATLAB R2018b ([MathWorks, Natick, MA, USA]; <https://www.mathworks.com/>).

Thereafter, a free-water (FW) fraction ranging from 0 to 1 per voxel was extracted. To obtain these values, a T1 resampled (from FreeSurfer output), a diffusion sequence, as well as bval and bvec files were all imported into TractoFlow Atlas Based Segmentation pipeline (TractoFlow-ABS; (Theaud, 2020 #380;Theaud, 2020 #435), running under Compute Canada HPC Beluga node (beluga.computecanada.ca) for initial preprocessing. Adapted parameters were selected for diffusion image preprocessing using TractoFlow-ABS (DTI shells: 0 1000; fODF shells: 0 1000; FRF value: 10, 3, 3; SH order: 6; Algo: prob; Seeding type: npv; Number of seeds: 10; see <https://github.com/scilus/tractoflow-ABS> for more details). These adapted parameters allowed to obtain valid estimations for both the 32 and 64 direction sequences. From these outputs, brain-mask and diffusion-weighted images were analysed with FreeWater Flow (https://github.com/scilus/freewater_flow) using python 3.8 and AMICO wheels module available on HPC. Parameters to run these analyses were as follows: axial diffusivity in the corpus callosum = 0.001; mean diffusivity in ventricles = 0.0025; radial diffusivity minimum = 0.0001; radial diffusivity maximum = 0.0065; first regularization parameter = 0; second regularization parameter = 0.25. The output from this second step was a whole brain free-water nifty card for each subject. As a third step, either the head-body-tail (HBT) or the aseg+aparc atlas from Freesurfer output for each participant were used to extract FW mean values for each ROI using customized codes from the Sherbrooke Connectivity Lab (<https://scilpy.readthedocs.io/en/latest/scripts>). First, for the hippocampi, the HBT templates from the right and left hemisphere of each subject were registered on their respective T1-warped computed from Tractoflow using the `antsApplyTransforms` python code with the `NearestNeighbor` function. Thereafter, these warped images were transformed to the same data type (e.g., `uint8`), and FW portions for each ROI were identified (e.g., `scil_split_volume_by_ids.py`) and then extracted (e.g., `scil_compute_metrics_stats_in_ROI.py`). To extract FW values for the remaining regions, the same steps were performed using the

aseg+aparc atlas from the right and left hemispheres of the entorhinal cortex (e.g., 1006 ctx-lh-entorhinal; 2006-ctx-rh-entorhinal) and parahippocampal gyrus (e.g., 1016-ctx-lh-parahippocampal; 2016-ctx-rh-parahippocampal). TIV-corrected bilateral volumes were normalized for FW fractions and are referred to as FW-corrected volumes.

2.5 Neuropsychological evaluation and questionnaires

An extensive neuropsychological battery evaluating multiple cognitive domains (i.e., attention, executive functioning, memory, language, and visuospatial skills) was implemented. Additionally, global cognition, depressive symptoms, anxiety symptoms, sleep quality, and daily activities were assessed in all participants included in this study. However, specific neuropsychological tests and questionnaires used varied between cohorts (see supplementary table 1). aMCI diagnoses were established when participants had 1) at least two z-scores below -1.5 standard deviations compared to normative data in the memory cognitive domain, or 2) a Montreal Cognitive Assessment score <26 and at least two z-scores below -1.5 standard deviations, including at least one from the memory cognitive domain. To evaluate the presence or absence of aMCI in participants, we used as many scores per domain as available in the cohorts. We also obtained a self-reported measure of autonomy using the Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL) for 78% of our participants (Galasko et al., 1997). Based on previously established cut-offs on the 18-items version (Pedrosa et al., 2010), we considered that participants with a score below 34 might present with dementia. No participant who completed this inventory met this cut-off.

Because questionnaires assessing depressive and anxiety symptoms varied between cohorts, we dichotomized these variables as 'present' or 'absent'. The presence of significant depressive symptoms was concluded using cut-offs of ≥ 14 on the Beck Depression Inventory II, which

usually represents mild symptoms of depression (Beck et al., 1996); or ≥ 5 on the Geriatric Depression Scale, which is considered suggestive of depression (Yesavage et al., 1982). For the presence of anxiety symptoms, we used cut-offs of ≥ 8 on the Beck Anxiety Inventory, which is used to assess the presence of mild symptoms of anxiety (Beck et al., 1988); or ≥ 8 on the Geriatric Anxiety Scale, which is suggestive of anxiety symptoms (Johnco et al., 2015; Pachana & Byrne, 2012). Additionally, the Epworth Sleepiness Scale was administered to all participants to estimate daytime sleepiness.

2.6 Statistical Analysis

Normality was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test and variables were log-transformed when necessary. As we did not have a lateralization hypothesis, we combined volumes from both hemispheres analyses to obtain a total bilateral volume for each ROI. To obtain FW-corrected volumes, ROI volumes were extracted from FreeSurfer and divided by FW-fraction and total intracranial volume. One-way ANOVAs or chi-square tests were performed to assess differences between controls ($AHI < 5$), participants with mild OSA ($AHI \geq 5$ to < 15) and with moderate-to-severe OSA (≥ 15) on demographic, sleep, and clinical variables. Multiple linear regressions were performed with measures of OSA severity (namely hypoxemia and sleep fragmentation components) as independent variables and bilateral volumes of the hippocampi, the entorhinal cortex and parahippocampal gyri as dependent variables, adjusted for age, sex and education. Multiple linear regressions were also performed with FW-corrected ROI volumes. These analyses were performed in the whole sample and according to sex (adjusted for age and education), age (< 68 versus ≥ 68 years old; adjusted for sex and education) and cognitive status (aMCI versus cognitively unimpaired; adjusted for sex, age, and education). The 68 years old cut-off was chosen as it represented the median in the sample. Analyses were also

performed for hippocampal subfields in the whole sample and in each subgroup. *P* was set at <0.05 with a Family-Wise Error (FWE) correction. In addition, group differences were assessed for FW fraction for subgroups of participants as defined previously using ANCOVAS, with age, sex, and education as covariates (when applicable). All statistical analyses were performed using SPSS 27 (IBM SPSS Statistics, New York, USA).

3. Results

3.1 Study participants

The final sample included 114 participants (68.0 ± 7.9 years old; 40 women) (see Fig.1; Table 2). Groups did not differ in terms of age, sex, education, sleepiness, depressive and anxiety symptoms, and diagnosis of aMCI. However, moderate-to-severe OSA participants had higher BMI than control and mild OSA participants. We characterized sex, age, and cognitive status subgroups in the supplementary material (see supplementary tables 2-4).

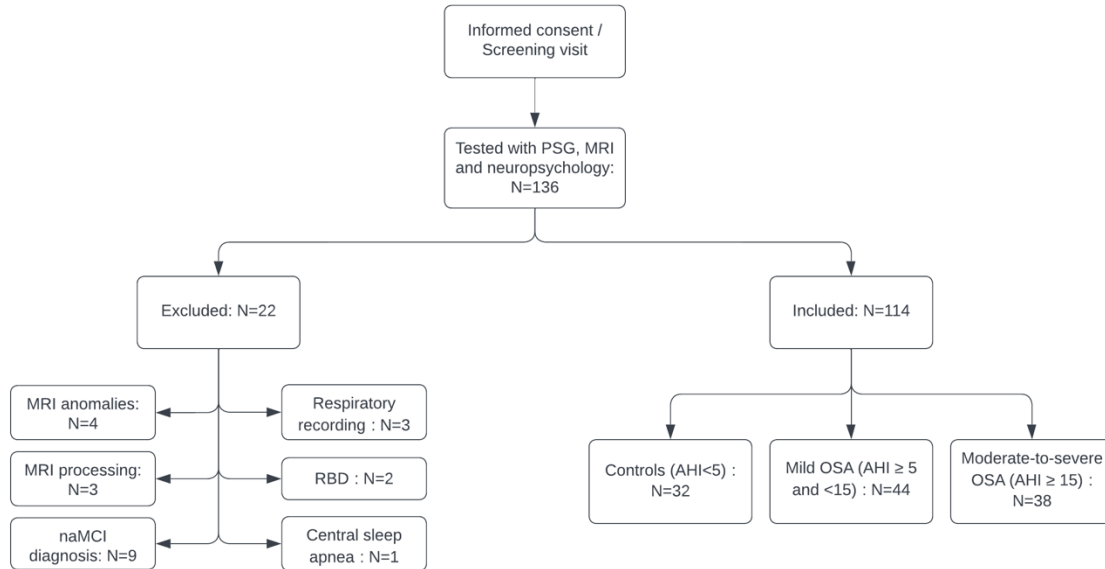


Figure 1. Study participant flow chart.

Figure 1 Legends: PSG= Polysomnography; MRI= Magnetic resonance imaging; RBD= Rapid eye movement sleep behavior disorder; OSA= Obstructive sleep apnea. naMCI: non-amnestic mild cognitive impairment

Table 2. Demographic, clinical, and polysomnographic characteristics of participants according to OSA severity

Variables	Whole group	Controls (A)	Mild OSA (B)	Moderate-to-severe OSA (C)	F/X ²	P values	Post-Hoc Analyses
Total N	114	32	44	38			
Age (years)	68.0 ± 7.9	67.2 ± 8.4	68.6 ± 7.9	68.21 ± 7.7	0.5	0.6	
Women, N (%)	40 (35%)	13 (41%)	19 (43%)	8 (21%)	2.5	0.3	
Education (years)	15.1 ± 3.6	14.4 ± 3.5	15.4 ± 3.6	15.3 ± 3.8	1.0	0.4	
Body mass index (kg/m ²)	26.5 ± 3.7	25.3 ± 3.6	25.6 ± 3.5	28.4 ± 3.4	8.9	< 0.001	A, B<C
Epworth Sleepiness Scale score	7.1 ± 4.5	6.1 ± 4.0	6.7 ± 4.7	8.5 ± 4.5	2.5	0.1	
Depressive symptoms (% with)	7.3	6.5	4.5	11.4	1.5	0.5	
Anxiety symptoms (% with)	18.2	22.6	13.6	20.0	1.4	0.5	
Montreal Cognitive Assessment score	26.7 ± 2.6	26.7 ± 2.6	26.8 ± 2.5	26.6 ± 2.8	0.02	1.0	
Mild cognitive impairment, N (%)	46 (40%)	15 (47%)	19 (43%)	12 (32%)	3.2	0.5	
Apnea-hypopnea index (events/h)	13.9 ± 14.3	2.2 ± 1.5	8.7 ± 2.8	29.7 ± 14.3	92.5	< 0.001	A<B<C
3% desaturation index (events/h)	8.6 ± 10.6	1.6 ± 2.2	4.5 ± 3.8	19.2 ± 12.4	57.3	< 0.001	A, B<C
Mean oxygen saturation (%)	94.6 ± 1.3	95.2 ± 0.9	94.8 ± 1.3	93.9 ± 1.3	9.5	< 0.001	A, B<C
Minimal oxygen saturation (%)	85.9 ± 4.9	89.4 ± 2.8	86.8 ± 3.2	81.9 ± 5.2	32.9	< 0.001	A>B>C
Sleep time with oxygen saturation <90% (min)	6.9 ± 18.8	0.3 ± 0.5	2.8 ± 5.3	17.0 ± 30.4	9.5	< 0.001	A, B<C
Total sleep time (min)	364.3 ± 58.2	363.7 ± 61.5	368.2 ± 65.6	360.6 ± 46.8	0.2	0.8	
Total wake time after sleep onset (min)	91.9 ± 51.4	94.9 ± 48.2	91.0 ± 56.6	90.4 ± 49.0	0.04	1.0	

Sleep efficiency (%)	79.8 ± 10.9	79.2 ± 10.7	79.8 ± 12.3	80.1 ± 9.7	0.01	1.0	
Micro-arousal index (events/h)	15.0 ± 8.2	10.6 ± 4.6	12.6 ± 5.6	21.4 ± 9.1	24.0	< 0.001	A, B<C
N1 (min)	71.3 ± 37.3	50.4 ± 28.3	64.7 ± 25.6	96.4 ± 41.9	14.9	< 0.001	A, B<C
N2 (min)	204.7 ± 51.5	215.0 ± 45.7	211.3 ± 52.1	185.4 ± 53.3	3.2	0.05	A,B<C
N3 (min)	29.1 ± 31.9	34.1 ± 34.4	30.9 ± 35.7	22.9 ± 24.0	0.8	0.5	
REM sleep (min)	60.2 ± 22.2	64.0 ± 20.5	61.2 ± 24.3	55.9 ± 20.7	2.4	0.1	

OSA = obstructive sleep apnea; REM: rapid-eye movement.

Results for continuous variables are reported as means ± standard deviation. Controls: AHI<5, Mild OSA: AHI≥ 5 to <15, Moderate-to-severe OSA: ≥ 15

3.3 OSA severity and medial temporal lobe volumes in the whole sample

Positive associations were found between hypoxemia and entorhinal cortex volume (see Table 2A; β (95% IC) =0.09 (0.02-0.16), $P=0.045$). No association was found between sleep fragmentation and medial temporal grey matter volumes.

Table 3. Significant multiple linear regression results for analyses with OSA severity markers and medial temporal subregional volumes

Brain regions	Unstandardized β coefficient (95% CI)	Standard error	P value, FWE corrected
A. Whole sample¹			
Entorhinal cortex volume			
Hypoxemia	0.09 (0.02-0.16)	0.04	0.045
B. Older participants²			
Entorhinal cortex volume			
Hypoxemia	0.16 (0.06-0.27)	0.05	0.006
C. Women³			
Hippocampal volume			
Sleep fragmentation	0.39 (0.08- 0.70)	0.06	0.048
Entorhinal cortex volume			
Hypoxemia	0.20 (0.09-0.31)	0.05	0.002
D. aMCI participants¹			
Hippocampal volume			
Hypoxemia	0.18 (0.05-0.31)	0.06	0.024

¹Analyses adjusted for age, sex, and education

²Analyses adjusted for sex and education

³Analyses adjusted for age and education

CI= confidence interval, FWE= Family-Wise Error, aMCI= amnestic mild cognitive impairment;
OSA=obstructive sleep apnea

3.3 Analyses by age groups

In older individuals (≥ 68 years old), more severe hypoxemia was associated with higher entorhinal cortex volumes (β (95% IC) =0.16 (0.06-0.27); $P=0.006$, see Fig.2., Table 2B). No association was found in younger participants, except with hippocampal subfields (see below).

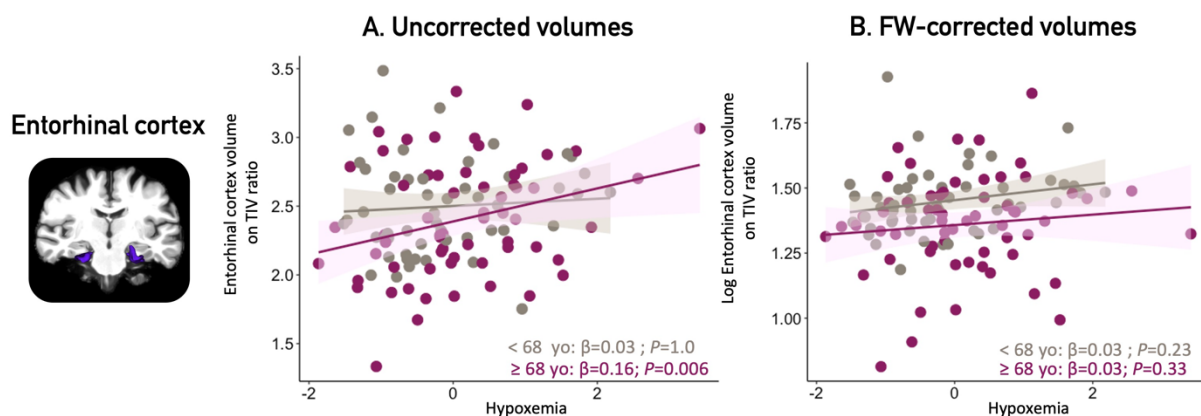


Figure 2. Associations between hypoxemia severity and entorhinal cortex by age groups.

Legend: Panel A presents uncorrected grey matter volumes of the entorhinal cortex in younger (<68 yo) and older participants (≥ 68 yo) obtained at $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons with a family-wise error correction. Panel B presents the FW-corrected volumes. All volumes were corrected for TIV (volume/TIV*1000). Covariates included in the multiple linear regressions were sex and education. OSA= obstructive sleep apnea; FW= free-water; TIV= total intracranial volume; yo= years old

3.4 Sex-specific analyses

In women, more severe OSA was associated with larger medial temporal lobe structures (Fig.3., Table 2C). Higher sleep fragmentation was associated with larger hippocampal volumes (β (95%IC) =0.39 (0.08-0.70), $P=0.048$). High hypoxemia levels were also associated with increased entorhinal cortex volumes (β (95%IC) =0.20 (0.09-0.31); $P=0.002$). No significant association was found in men.

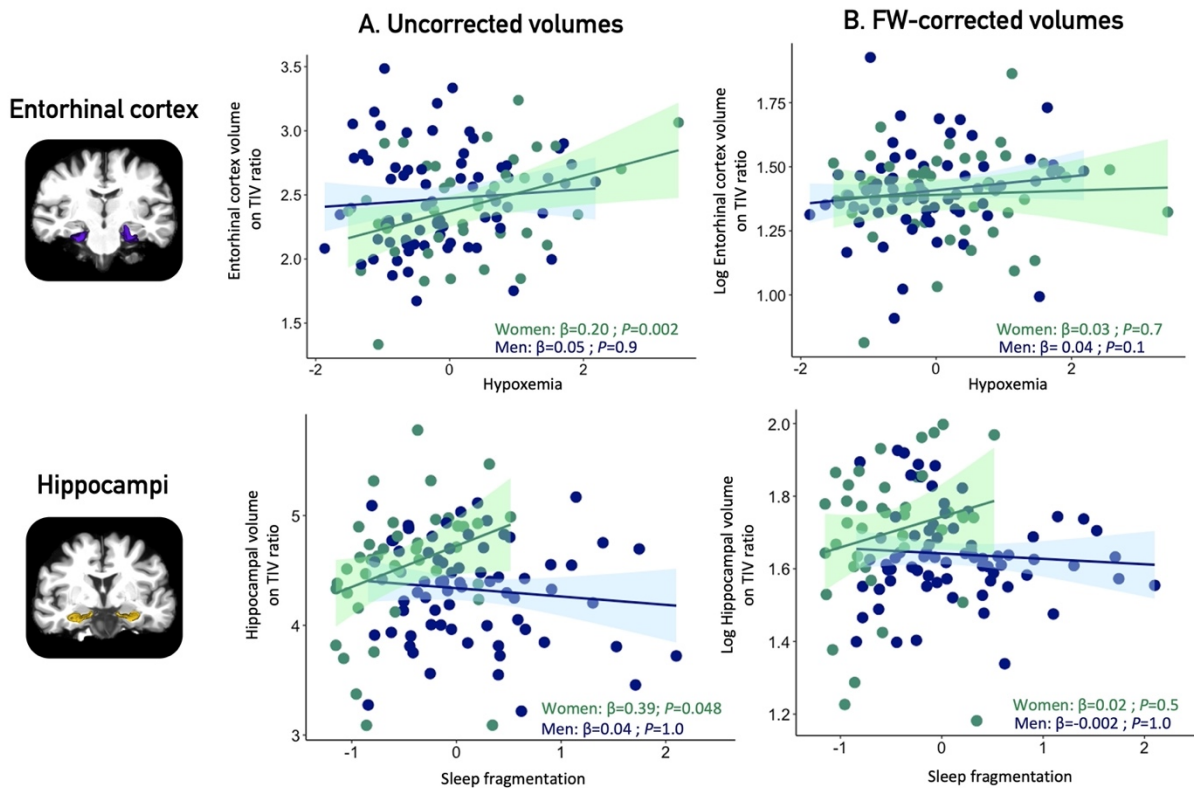


Figure 3. Associations between OSA severity markers and medial temporal volumes in women and men.

Legend: Panel A shows uncorrected grey matter volumes of the hippocampi (upper) and entorhinal cortex (lower) in women and men, obtained at $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons with a family-wise error correction. Panel B presents the FW-corrected volumes. All volumes were corrected for TIV (volume/TIV*1000). Covariates included in the multiple linear regressions were age and education. OSA= obstructive sleep apnea; FW= free-water; TIV= total intracranial volume

3.5 Analyses by cognitive status

In aMCI participants, higher hypoxemia levels were associated with increased bilateral hippocampal volumes (Fig.4., Table 2D): (β (95%IC) =0.18 (0.05-0.31); $P=0.024$). No association was found in cognitively healthy participants.

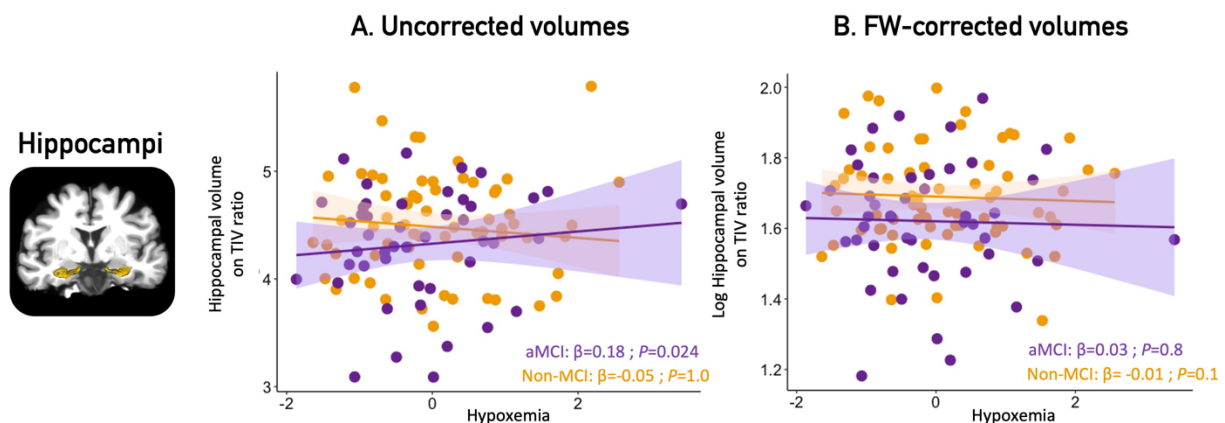


Figure 4. Associations between Hypoxemia and hippocampal volumes in aMCI participants and controls.

Legend: Panel A shows uncorrected volumes of the bilateral hippocampus, obtained at $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons with a family-wise error correction in participants with aMCI only. No association remained significant between any markers of OSA severity and FW-

corrected volumes (panel B). All volumes are TIV-normalized ($\text{volume}/\text{TIV} \times 1000$). Covariates included in the multiple linear regressions were age, education, and sex. OSA= obstructive sleep apnea; FW= free-water; aMCI= amnesic mild cognitive impairment, TIV= total intracranial volume.

3.6 Hippocampal subfields

We performed additional analyses on the associations between OSA severity markers and hippocampal subfield volumes extracted from FreeSurfer. In the whole sample, no association was found. When stratifying our sample (by sex, age, and cognitive status), we found that increased sleep fragmentation was associated with higher CA2-CA3-CA4-DG volumes (β (95% CI) =0.06 (0.01-0.1), $P=0.048$) in younger participants (<68 years old). In aMCI participants, higher hypoxemia levels were associated with higher subiculum volumes (β (95% CI) =0.01(0.05-0.02), $P=0.012$). No association was found when stratifying by sex. When using FW-corrected volumes, no association remained significant.

3.7 FW fraction and FW corrected volumes

FW fraction values were extracted for all regions of interest and showed no association with OSA severity in the whole sample and in subgroups. Regardless of OSA severity, older individuals displayed a higher entorhinal cortex FW fraction than younger participants ($F=9.4$; $P=0.009$), men displayed a higher FW fraction than women in parahippocampal gyri ($F=15.5$; $P=0.0004$) and aMCI participants had a higher FW fraction in all three medial temporal lobe subregions ($F=6.9-9.2$; $P=0.009-0.030$) compared to cognitively healthy participants. Finally, although there were no differences in the medial temporal lobe subregions between aMCI and

non-MCI participants when comparing uncorrected volumes, FW corrected volumes revealed atrophy in all 3 subregions in aMCI participants ($F=6.3-9.8$; $P=0.006-0.039$).

We then investigated the association between OSA severity and FW corrected grey matter volumes of medial temporal lobe regions. No association between OSA severity markers and medial temporal volumes remained significant, neither in the whole sample nor when stratified for age, sex, or cognitive status.

4. Discussion

Our study showed that increased OSA severity, particularly hypoxemia, was associated with higher volumes in the entorhinal cortex and the hippocampus, and that these associations were mostly observed in women, older participants, and those with aMCI. While few neuroimaging studies have investigated the impact of individual characteristics in OSA, these findings represent a significant step toward personalized medicine and could guide treatment decision for patients who might be at greater risk of pathological changes when OSA is left untreated. In addition, when we applied a FW correction to grey matter volumes, no association between OSA severity and medial temporal subregional volume remained significant, while this correction unveiled atrophy of the medial temporal lobe in participants with aMCI regardless of OSA severity. This suggests that the grey matter hypertrophies were likely due to increased brain water content. To our knowledge, this is the first study investigating the potential impact of edema and neuroinflammation on grey matter volumes using FW corrected volumes in OSA participants. Applying FW correction on grey matter volumes could therefore lead to more valid neuroimaging results in participants with suspected edema and neuroinflammation.

4.1 Edema as an early response to hypoxia

Medial temporal lobe subregions require a high oxygen supply as demonstrated by their dense vascularity, which makes them especially vulnerable to hypoxemia (Spallazzi et al., 2019). In animal models, regions affected by hypoxemia first show reactive or adaptive mechanisms that include edema, reactive gliosis, oxidative stress, neuroinflammation and ischemic preconditioning (Baril, Martineau-Dussault, et al., 2021; Gosselin et al., 2019; Rosenzweig et al., 2015). These mechanisms are followed by apoptosis when episodes of hypoxemia are repeated (Fung et al., 2007). We (Baril, Martineau-Dussault, et al., 2021) and others (Rosenzweig et al., 2015) have suggested that structural neuroimaging changes follow a biphasic evolution in OSA, with a first stage characterized by edema and increased grey matter volume, and a second stage characterized by neuronal death, grey matter loss and cognitive decline. In support of this hypothesis, André et al. (André et al., 2020) tested 127 cognitively unimpaired adults (mean age: 69.1 years old), and found increased amyloid burden and metabolism, but also larger posterior cingulate cortex, cuneus and precuneus volumes in OSA participants compared to controls. Interestingly, a study by Cross et al. included 83 participants (mean age: 67.4) with subjective and/or objective cognitive impairment and found both thicker and thinner cerebral volumes associated with OSA severity (Cross et al., 2018), notably in hippocampal and temporo-parietal areas. Our results further support a biphasic hypothesis in all three medial temporal lobe subregions, in which both atrophy and hypertrophy have been previously underlined (André et al., 2020; Cross et al., 2018; Owen et al., 2019; Shi et al., 2017).

4.2 Effects of age

When stratifying our sample in two age groups (<68 versus \geq 68 years old), we found associations between OSA severity and medial temporal subregional volumes in both groups. We expected to see changes in the younger group, as stronger links between OSA and cognitive function in young and middle-aged adults compared to older adults have been previously

reported (Bubu, Andrade, et al., 2020). Accordingly, in the <68 years old group, we found associations between sleep fragmentation and higher hippocampal subfield (CA2-CA3-CA4-DG) volume. However, we also found that more hypoxemia was associated with larger entorhinal cortex volume in the ≥ 68 years old group, which is in line with previous findings in the elderly suggesting that chronic intermittent hypoxemia might be the central mechanism linking OSA to risk of cognitive impairment (Zimmerman & Aloia, 2012). Elderly adults with OSA can present with multiple comorbidities (e.g. obesity, hypertension, diabetes and cardiovascular diseases), (Maria R. Bonsignore et al., 2019) that are also risk factors for cognitive impairment and dementia. Separating the effects of these conditions from the effects of OSA can thus be challenging which may explain why some previous studies have observed associations between OSA and cognitive decline in “young elderly” only.

4.3 Sex modulates the association between OSA severity and medial temporal structures

Sex specific pathophysiology, clinical presentation, and health consequences of OSA have been suggested (Huang et al., 2018). We highlighted noticeable differences on how OSA severity is associated with medial temporal grey matter volumes in men and women, where OSA severity was associated with increased volumes of the hippocampus and entorhinal cortex in women only. In accordance with these observations, epidemiological studies reported that the association between OSA and cognitive decline might be stronger in women compared to men (Thompson, Legault, Moullec, Martineau-Dussault, et al., 2022; Zhu & Zhao, 2018). This sex effect may however not be specific to OSA. For example, a recent study found that women with aMCI or dementia present higher tau burden measured with positron emission tomography in several regions (e.g., entorhinal cortex) compared to men who had similar cognitive functioning (Edwards et al., 2021). Women may tolerate higher pathology burden with less cognitive consequences; however, this can be followed by marked atrophy and steeper cognitive decline

than men. Based on these findings, a particular attention should be paid to women with OSA as they may report being asymptomatic, while their brains may show significant pathological changes.

4.4 Mild cognitive impairment, OSA and neuroimaging findings

Regarding the impact of cognitive status, only participants with aMCI showed a link between increased OSA severity and higher hippocampal volumes. These results suggest that the larger volumes observed in relation to OSA severity are not an adaptive process as they are associated with poorer cognition among participants with OSA. Interestingly, MCI and AD studies (regardless of OSA) report cortical thickening in the early stages of neurodegeneration, which is hypothesized to be linked to edema, as amyloid deposition is a pro-inflammatory process that can lead to changes in water content (Montal et al., 2018). As aMCI participants with increased OSA severity showed significant structural changes in the present study, they likely are at an early stage of neurodegeneration, and the OSA-related sleep disturbances could therefore enhance ongoing neurodegenerative processes and cognitive decline if left untreated (Lucey et al., 2021).

4.5 Hippocampal subfields

Studies have shown that medial temporal lobe subregions are not homogeneously affected in the first stages of Alzheimer's disease. In fact, the entorhinal cortex is the first region affected, followed by specific hippocampal subfields, more specifically the CA1, which is also increasingly sensitive to hypoxia, and the subiculum (Small et al., 2011). Additional analyses on hippocampal subfields (CA1, subiculum, combined CA2-CA3-CA4-DG) showed that the associations between OSA severity and grey matter volumes were more prominent in the subiculum (in aMCI participants) and combined CA2-CA3-CA4-DG (younger participants), but not in the CA1. It was

previously shown that CA1 could particularly benefit from ischemic preconditioning (Levchenkova et al., 2021), which could explain the absence of association with OSA. However, due to our MRI resolution, this finding must be interpreted with caution and future studies in OSA should investigate hippocampal subfields with high resolution MRI.

4.6 Using FW fraction to understand medial temporal lobe structure

A gradual increase in FW fraction has been shown in participants with MCI or AD compared to controls (Bergamino et al., 2021; Dumont et al., 2019; Montal et al., 2018). One study also noted a decrease in FW fraction in asymptomatic amyloid-positive but tau-negative patients, and higher FW fraction in further stages (Montal et al., 2018). In this study, we showed that using FW corrected volumes might allow more precise estimates of grey matter volumes by limiting the impact of artificial hypertrophies caused by water content changes and edema. This is consistent with the atrophy revealed in all three medial temporal lobe regions in our aMCI compared to non-MCI participants, regardless of OSA severity. When investigating associations between OSA and FW-corrected volumes, none remained significant, suggesting that the structural changes in medial temporal lobe subregions could precede future atrophy, thus representing an interesting therapeutic window. Edema could also be due to a combination of many factors, such as ongoing neurodegenerative processes or OSA-related medical comorbidities, as no clear relationship between OSA severity and FW fraction was established.

4.7 Are structural changes reversible in treated OSA?

Another important question to answer is whether structural changes to medial temporal lobe subregions are reversible. Longitudinal studies suggest that treating OSA surgically or using continuous positive airway pressure therapy has a positive impact on medial temporal lobe structure and function by increasing regional cerebral blood flow distribution in the

hippocampus and parahippocampal gyri over time (L'Heureux et al., 2021) or decreasing grey matter volumes in the hippocampus (Lin et al., 2016), leading to improved cognitive performance and levels of systemic inflammation markers. These findings highlight the need to follow cohorts of treated and untreated OSA patients over time, and this should be done while considering individual characteristics that might significantly impact outcomes.

4.8 Limitations

The present study has some limitations. Globally, the severity of symptomatology (sleepiness, depression, anxiety, and aMCI) was not associated with OSA severity suggesting that the functional consequences of OSA were relatively mild. Although we did follow a protocol aimed at limiting the impact of using multiple scanners, this could still have an impact on neuroimaging analyses. In addition, as FW imaging is a bi-tensor model, it relies on the fact that there is no exchange of liquid between the two compartments (intra/extracellular), and therefore represents a limitation of this model. In the future, FW fraction could be even more robust using a multi-shell diffusion MRI sequence.

4.9 Conclusion

In this study, OSA severity is associated with increased volumes in medial temporal subregions, particularly in women and in participants presenting aMCI. These changes are likely linked to maladaptive processes in the form of extracellular fluid accumulation, which usually precedes or is seen with neuronal death. This study is of clinical importance, as pulmonologists, geriatricians, and family physicians need to know which OSA patients is more vulnerable to cognitive decline and should be treated.

References

- Anderova, M., Vorisek, I., Pivonkova, H., Benesova, J., Vargova, L., Cicanic, M., Chvatal, A., & Sykova, E. (2011). Cell death/proliferation and alterations in glial morphology contribute to changes in diffusivity in the rat hippocampus after hypoxia-ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 31(3), 894-907. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.168>
- André, C., Rehel, S., Kuhn, E., Landeau, B., Moulinet, I., Touron, E., Ourry, V., Le Du, G., Mezenge, F., Tomadesso, C., de Flores, R., Bejanin, A., Sherif, S., Delcroix, N., Manrique, A., Abbas, A., Marchant, N. L., Lutz, A., Klimecki, O. M., . . . Medit-Ageing Research, G. (2020). Association of Sleep-Disordered Breathing With Alzheimer Disease Biomarkers in Community-Dwelling Older Adults: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0311>
- Baril, A.-A., Gagnon, K., Arbour, C., Soucy, J. P., Montplaisir, J., Gagnon, J. F., & Gosselin, N. (2015). Regional Cerebral Blood Flow during Wakeful Rest in Older Subjects with Mild to Severe Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*, 38(9), 1439-1449. <https://doi.org/10.5665/sleep.4986>
- Baril, A.-A., Gagnon, K., Brayet, P., Montplaisir, J., Carrier, J., Soucy, J. P., Lafond, C., Blais, H., d'Aragon, C., Gagnon, J. F., & Gosselin, N. (2018). Obstructive sleep apnea during REM sleep and daytime cerebral functioning: A regional cerebral blood flow study using high-resolution SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab*, 271678X18814106. <https://doi.org/10.1177/0271678X18814106>
- Baril, A.-A., Gagnon, K., Brayet, P., Montplaisir, J., De Beaumont, L., Carrier, J., Lafond, C., L'Heureux, F., Gagnon, J. F., & Gosselin, N. (2017). Gray Matter Hypertrophy and Thickening with Obstructive Sleep Apnea in Middle-aged and Older Adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 195(11), 1509-1518. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1271OC>

- Baril, A.-A., Gagnon, K., Descoteaux, M., Bedetti, C., Chami, S., Sanchez, E., Montplaisir, J., De Beaumont, L., Gilbert, D., Poirier, J., Pelleieux, S., Osorio, R. S., Carrier, J., & Gosselin, N. (2020). Cerebral white matter diffusion properties and free-water with obstructive sleep apnea severity in older adults. *Hum Brain Mapp.* <https://doi.org/10.1002/hbm.24971>
- Baril, A.-A., Martineau-Dussault, M.-È., Sanchez, E., André, C., Thompson, C., Legault, J., & Gosselin, N. (2021). Obstructive Sleep Apnea and the Brain: a Focus on Gray and White Matter Structure. *Current neurology and neuroscience reports*, 21(3), 11. Retrieved 2021/02//, from <http://europepmc.org/abstract/MED/33586028>
<https://doi.org/10.1007/s11910-021-01094-2>
- Baronio, D., Martinez, D., Fiori, C. Z., Bambini-Junior, V., Forgiarini, L. F., Pase da Rosa, D., Kim, L. J., & Cerski, M. R. (2013). Altered aquaporins in the brains of mice submitted to intermittent hypoxia model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*, 185(2), 217-221. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2012.10.012>
- Bartsch, T., Döhring, J., Reuter, S., Finke, C., Rohr, A., Brauer, H., Deuschl, G., & Jansen, O. (2015). Selective neuronal vulnerability of human hippocampal CA1 neurons: lesion evolution, temporal course, and pattern of hippocampal damage in diffusion-weighted MR imaging. *J Cereb Blood Flow Metab*, 35(11), 1836-1845. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.137>
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*, 56(6), 893-897.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Beck depression inventory -II*. The Psychological Corporation.
- Bergamino, M., Walsh, R. R., & Stokes, A. M. (2021). Free-water diffusion tensor imaging improves the accuracy and sensitivity of white matter analysis in Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 11(1), 6990. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86505-7>

- Berry, R. B., Budhiraja, R., Gottlieb, D. J., Gozal, D., Iber, C., Kapur, V. K., Marcus, C. L., Mehra, R., Parthasarathy, S., Quan, S. F., Redline, S., Strohl, K. P., Davidson Ward, S. L., & Tangredi, M. M. (2012). Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*, 8(5), 597-619. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2172>
- Bonsignore, M. R., Baiamonte, P., Mazzuca, E., Castrogiovanni, A., & Marrone, O. (2019). Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 14(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s40248-019-0172-9>
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 82(4), 239-259. <https://doi.org/10.1007/bf00308809>
- Bubu, O. M., Andrade, A. G., Umasabor-Bubu, O. Q., Hogan, M. M., Turner, A. D., de Leon, M. J., Ogedegbe, G., Ayappa, I., Jean-Louis G, G., Jackson, M. L., Varga, A. W., & Osorio, R. S. (2020). Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: A systematic review integrating three decades of multidisciplinary research. *Sleep Med Rev*, 50, 101250. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.smr.2019.101250>
- Bubu, O. M., Pirraglia, E., Andrade, A. G., Sharma, R. A., Gimenez-Badia, S., Umasabor-Bubu, O. Q., Hogan, M. M., Shim, A. M., Mukhtar, F., Sharma, N., Mbah, A. K., Seixas, A. A., Kam, K., Zizi, F., Borenstein, A. R., Mortimer, J. A., Kip, K. E., Morgan, D., Rosenzweig, I., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2019). Obstructive sleep apnea and longitudinal Alzheimer's disease biomarker changes. *Sleep*, 42(6). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz048>
- Cross, N. E., Memarian, N., Duffy, S. L., Paquola, C., LaMonica, H., D'Rozario, A., Lewis, S. J. G., Hickie, I. B., Grunstein, R. R., & Naismith, S. L. (2018). Structural brain correlates of

obstructive sleep apnoea in older adults at risk for dementia. *Eur Respir J*, 52(1).

<https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2018>

Dumont, M., Roy, M., Jodoin, P. M., Morency, F. C., Houde, J. C., Xie, Z., Bauer, C., Samad, T. A., Van Dijk, K. R. A., Goodman, J. A., & Descoteaux, M. (2019). Free Water in White Matter Differentiates MCI and AD From Control Subjects. *Front Aging Neurosci*, 11, 270.

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00270>

Edde, M., Theaud, G., Rheault, F., Dilharreguy, B., Helmer, C., Dartigues, J. F., Amieva, H., Allard, M., Descoteaux, M., & Catheline, G. (2020). Free water: A marker of age-related modifications of the cingulum white matter and its association with cognitive decline.

PLoS One, 15(11), e0242696. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242696>

Edwards, L., La Joie, R., Iaccarino, L., Strom, A., Baker, S. L., Casaletto, K. B., Cobigo, Y., Grant, H., Kim, M., Kramer, J. H., Mellinger, T. J., Pham, J., Possin, K. L., Rosen, H. J., Soleimani-Meigooni, D. N., Wolf, A., Miller, B. L., & Rabinovici, G. D. (2021). Multimodal neuroimaging of sex differences in cognitively impaired patients on the Alzheimer's continuum: greater tau-PET retention in females. *Neurobiol Aging*, 105, 86-98.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.04.003>

Fung, S. J., Xi, M. C., Zhang, J. H., Sampogna, S., Yamuy, J., Morales, F. R., & Chase, M. H. (2007). Apnea promotes glutamate-induced excitotoxicity in hippocampal neurons. *Brain Res*,

1179, 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.08.044>

Galasko, D., Bennett, D., Sano, M., Ernesto, C., Thomas, R., Grundman, M., & Ferris, S. (1997).

An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease.

The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 11 Suppl 2, S33-39.

- Gosselin, N., Baril, A. A., Osorio, R. S., Kaminska, M., & Carrier, J. (2019). Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Cognitive Decline in Older Adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 199(2), 142-148. <https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0204PP>
- Gosselin, N., De Beaumont, L., Gagnon, K., Baril, A. A., Mongrain, V., Blais, H., Montplaisir, J., Gagnon, J. F., Pelleieux, S., Poirier, J., & Carrier, J. (2016). BDNF Val66Met Polymorphism Interacts with Sleep Consolidation to Predict Ability to Create New Declarative Memories. *J Neurosci*, 36(32), 8390-8398. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4432-15.2016>
- Huang, T., Lin, B. M., Markt, S. C., Stampfer, M. J., Laden, F., Hu, F. B., Tworoger, S. S., & Redline, S. (2018). Sex differences in the associations of obstructive sleep apnoea with epidemiological factors. *Eur Respir J*, 51(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.02421-2017>
- Iglesias, J. E., Augustinack, J. C., Nguyen, K., Player, C. M., Player, A., Wright, M., Roy, N., Frosch, M. P., McKee, A. C., Wald, L. L., Fischl, B., Van Leemput, K., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2015). A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage*, 115, 117-137. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.042>
- Johnco, C., Knight, A., Tadic, D., & Wuthrich, V. M. (2015). Psychometric properties of the Geriatric Anxiety Inventory (GAI) and its short-form (GAI-SF) in a clinical and non-clinical sample of older adults. *Int Psychogeriatr*, 27(7), 1089-1097. <https://doi.org/10.1017/s1041610214001586>
- L'Heureux, F., Baril, A. A., Gagnon, K., Soucy, J. P., Lafond, C., Montplaisir, J., & Gosselin, N. (2021). Longitudinal changes in regional cerebral blood flow in late middle-aged and older adults with treated and untreated obstructive sleep apnea. *Hum Brain Mapp*. <https://doi.org/10.1002/hbm.25443>

- Legault, J., Thompson, C., Martineau-Dussault, M.-È., André, C., Baril, A.-A., Martinez Villar, G., Carrier, J., & Gosselin, N. (2021). Obstructive Sleep Apnea and Cognitive Decline: A Review of Potential Vulnerability and Protective Factors. *11*(6), 706.
<https://www.mdpi.com/2076-3425/11/6/706>
- Leng, Y., McEvoy, C. T., Allen, I. E., & Yaffe, K. (2017). Association of Sleep-Disordered Breathing With Cognitive Function and Risk of Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*, *74*(10), 1237-1245.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2180>
- Levchenkova, O. S., Novikov, V. E., Korneva, Y. S., Dorosevich, A. E., & Parfenov, E. A. (2021). Combined Preconditioning Reduces the Negative Influence of Cerebral Ischemia on the Morphofunctional Condition of CNS. *Bull Exp Biol Med*, *171*(4), 489-493.
<https://doi.org/10.1007/s10517-021-05257-6>
- Lim, D. C., & Pack, A. I. (2014). Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: addressing the blood-brain barrier. *Sleep Med Rev*, *18*(1), 35-48.
<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.12.003>
- Lin, W.-C., Huang, C.-C., Chen, H.-L., Chou, K.-H., Chen, P.-C., Tsai, N.-W., Chen, M.-H., Friedman, M., Lin, H.-C., & Lu, C.-H. (2016). Longitudinal brain structural alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea before and after surgical treatment. *Journal of translational medicine*, *14*(1), 139-139. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0887-8>
- Lucey, B. P., Wisch, J., Boerwinkle, A. H., Landsness, E. C., Toedebusch, C. D., McLeland, J. S., Butt, O. H., Hassenstab, J., Morris, J. C., Ances, B. M., & Holtzman, D. M. (2021). Sleep and longitudinal cognitive performance in preclinical and early symptomatic Alzheimer's disease. *Brain*, *144*(9), 2852-2862. <https://doi.org/10.1093/brain/awab272>
- Macey, P. M., Prasad, J. P., Ogren, J. A., Moiyadi, A. S., Aysola, R. S., Kumar, R., Yan-Go, F. L., Woo, M. A., Albert Thomas, M., & Harper, R. M. (2018). Sex-specific hippocampus

- volume changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage Clin*, 20, 305-317.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.07.027>
- Malone, I. B., Leung, K. K., Clegg, S., Barnes, J., Whitwell, J. L., Ashburner, J., Fox, N. C., & Ridgway, G. R. (2015). Accurate automatic estimation of total intracranial volume: a nuisance variable with less nuisance. *Neuroimage*, 104, 366-372.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.034>
- Marchi, N. A., Ramponi, C., Hirotsu, C., Haba-Rubio, J., Lutti, A., Preisig, M., Marques-Vidal, P., Vollenweider, P., Kherif, F., Heinzer, R., & Draganski, B. (2020). Mean Oxygen Saturation during Sleep Is Related to Specific Brain Atrophy Pattern. *Ann Neurol*.
<https://doi.org/10.1002/ana.25728>
- Montal, V., Vilaplana, E., Alcolea, D., Pegueroles, J., Pasternak, O., Gonzalez-Ortiz, S., Clarimon, J., Carmona-Iragui, M., Illan-Gala, I., Morenas-Rodriguez, E., Ribosa-Nogue, R., Sala, I., Sanchez-Saudinos, M. B., Garcia-Sebastian, M., Villanua, J., Izagirre, A., Estanga, A., Ecay-Torres, M., Iriondo, A., . . . Fortea, J. (2018). Cortical microstructural changes along the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement*, 14(3), 340-351.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.013>
- Owen, J. E., Benediktsdottir, B., Gislason, T., & Robinson, S. R. (2019). Neuropathological investigation of cell layer thickness and myelination in the hippocampus of people with obstructive sleep apnea. *Sleep*, 42(1). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy199>
- Pachana, N. A., & Byrne, G. J. (2012). The Geriatric Anxiety Inventory: international use and future directions. *Australian Psychologist*, 47(1), 33-38.
- Pedrosa, H., De Sa, A., Guerreiro, M., Maroco, J., Simoes, M. R., Galasko, D., & de Mendonça, A. (2010). Functional evaluation distinguishes MCI patients from healthy elderly people — The ADCS/MCI/ADL scale. *The journal of nutrition, health & aging*, 14(8), 703-709.
<https://doi.org/10.1007/s12603-010-0102-1>

- Rosenzweig, I., Glasser, M., Polsek, D., Leschziner, G. D., Williams, S. C., & Morrell, M. J. (2015). Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *Lancet Respir Med*, 3(5), 404-414. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00090-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00090-9)
- Rosenzweig, I., Kempton, M. J., Crum, W. R., Glasser, M., Milosevic, M., Beniczky, S., Corfield, D. R., Williams, S. C., & Morrell, M. J. (2013). Hippocampal hypertrophy and sleep apnea: a role for the ischemic preconditioning? *PLoS One*, 8(12), e83173. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083173>
- Rosenzweig, I., & Morrell, M. J. (2017). Hypotrophy versus Hypertrophy: It's Not Black or White with Gray Matter. *Am J Respir Crit Care Med*, 195(11), 1416-1418. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0109ED>
- Shi, Y., Chen, L., Chen, T., Li, L., Dai, J., Lui, S., Huang, X., Sweeney, J. A., & Gong, Q. (2017). A Meta-analysis of Voxel-based Brain Morphometry Studies in Obstructive Sleep Apnea. *Sci Rep*, 7(1), 10095. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09319-6>
- Small, S. A., Schobel, S. A., Buxton, R. B., Witter, M. P., & Barnes, C. A. (2011). A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(10), 585-601. <https://doi.org/10.1038/nrn3085>
- Spallazzi, M., Dobisch, L., Becke, A., Berron, D., Stucht, D., Oeltze-Jafra, S., Caffarra, P., Speck, O., & Düzel, E. (2019). Hippocampal vascularization patterns: A high-resolution 7 Tesla time-of-flight magnetic resonance angiography study. *NeuroImage. Clinical*, 21, 101609-101609. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.11.019>
- Tavares, V., Prata, D., & Ferreira, H. A. (2019). Comparing SPM12 and CAT12 segmentation pipelines: a brain tissue volume-based age and Alzheimer's disease study. *J Neurosci Methods*, 334, 108565. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2019.108565>

- Theaud, G., Houde, J.-C., Boré, A., Rheault, F., Morency, F., & Descoteaux, M. (2020a). TractoFlow-ABS (Atlas-Based Segmentation). 2020.2008.2003.197384. <https://doi.org/10.1101/2020.08.03.197384> %J bioRxiv
- Theaud, G., Houde, J.-C., Boré, A., Rheault, F., Morency, F., & Descoteaux, M. (2020b). TractoFlow: A robust, efficient and reproducible diffusion MRI pipeline leveraging Nextflow & Singularity. *Neuroimage*, 218, 116889. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116889>
- Thompson, C., Legault, J., Moullec, G., Martineau-Dussault, M., Baltzan, M., Cross, N., Dang-Vu, T. T., Gervais, N., Einstein, G., Hanly, P., Ayas, N., Lorrain, D., Kaminska, M., Gagnon, J. F., Lim, A., Carrier, J., & Gosselin, N. (2022). Association between risk of obstructive sleep apnea, inflammation and cognition after 45 years old in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Sleep Med*, 91, 21-30. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.02.006>
- Wang, B., Li, W., Jin, H., Nie, X., Shen, H., Li, E., & Wang, W. (2018). Curcumin attenuates chronic intermittent hypoxia-induced brain injuries by inhibiting AQP4 and p38 MAPK pathway. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 255, 50-57. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.resp.2018.05.006>
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*, 17(1), 37-49. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)
- Zhu, X., & Zhao, Y. (2018). Sleep-disordered breathing and the risk of cognitive decline: a meta-analysis of 19,940 participants. *Sleep Breath*, 22(1), 165-173. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1562-x>
- Zimmerman, M. E., & Aloia, M. S. (2012). Sleep-disordered breathing and cognition in older adults. *Current neurology and neuroscience reports*, 12(5), 537-546. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0298-z>

Supplementary Tables

Table S1. Neuropsychological measures per cognitive domain and number of participants per test included in the final sample

Cognitive domains	Tests used for MCI diagnosis	Complementary tests
Memory and learning	Rey Auditory Verbal Learning Test; Logical Memory Stories (WMS-III, n=38 or Rouleau version, n=75); Brief Visual Memory Test Revised (n=76) or the Rey Complex Figure Test (immediate and delayed recall, n=37)	
Attention and executive functions	D-KEFS Stroop test, n=114; Trail Making Test (A; B minus A, n=114); Coding (WAIS-III, n=76 or WAIS-IV, n=38)	Conners Continuous Performance Test - 3 (n=63), Digit Span Forward and Backwards N=64), Mesulam symbol cancellation task (n=75), Tower of London (n=73) and Verbal fluency (letters, n=75).
Visuospatial	Rey Complex Figure Test (copy, n=114)	Blocks design (WAIS-III, n=54), the Benton Judgement of Line Orientation (n=73)
Language	Boston Naming Test (30 items version, n=113), Animal Fluency (n=114)	Vocabulary (WAIS-III, n=74), Verbal Fluency (letters, n=75)

Definitions of abbreviations: WAIS-III = Wechsler Adult Intelligence Scale-III; WMS-III = Wechsler Memory Scale-III

Table S2. Demographic, clinical and polysomnographic characteristics of participants stratified by sex.

Variables	Men	Women	t/ χ^2	P values
N				
Controls	74	40		
Mild OSA (AHI \geq 5, <15)	19	13		
Moderate-to-severe OSA (AHI \geq 15)	25	19		
	30	8	5.0	0.1
Age (years)	66.4 \pm 8.0	71.1 \pm 6.9	-3.2	0.002
Education (years)	15.3 \pm 3.6	14.6 \pm 3.7	1.0	0.3
Body mass index (kg/m ²)	26.8 \pm 3.4	25.8 \pm 4.3	1.3	0.4
Epworth Sleepiness Scale score	7.2 \pm 4.7	6.9 \pm 4.2	1.0	0.3
Depression symptoms (% with)	5.6	10.3	0.8	0.4
Anxiety symptoms (% with)	19.7	15.4	0.3	0.6
Montreal Cognitive Assessment score	27.0 \pm 2.4	26.4 \pm 3.0	1.1	0.3
Mild cognitive impairment, N (%)	31 (42%)	15 (37%)	0.2	0.7
Apnea-hypopnea index (events/h)	15.8 \pm 16.2	10.4 \pm 9.0	1.9	0.1
Micro-arousal index (events/h)	16.3 \pm 8.7	12.5 \pm 6.4	2.4	0.02
3% desaturation index (events/h)	8.7 \pm 11.0	8.5 \pm 10.1	0.1	0.9
Mean oxygen saturation (%)	94.7 \pm 1.1	94.4 \pm 1.6	1.4	0.1
Minimal oxygen saturation (%)	86.0 \pm 5.2	85.6 \pm 4.5	0.5	0.6
Sleep time with oxygen saturation <90% (min)	5.3 \pm 11.0	9.6 \pm 28.7	-1.1	0.2
Total sleep time (min)	353.9 \pm 61.5	383.7 \pm 46.2	-2.7	0.01
Total wake time after sleep onset (min)	101.9 \pm 52.6	73.3 \pm 44.1	2.9	0.004
Sleep efficiency (%)	77.5 \pm 11.3	83.9 \pm 9.1	-3.1	0.003
N1 (min)	79.7 \pm 38.7	55.6 \pm 29.2	3.4	<0.001
N2 (min)	198.8 \pm 55.4	212.8 \pm 44.5	-1.4	0.078
N3 (min)	18.2 \pm 19.0	49.4 \pm 40.4	-5.6	<0.001
REM sleep (min)	57.2 \pm 23.5	65.8 \pm 18.4	-1.9	0.05

Definitions of abbreviations: AHI = Apnea-Hypopnea Index; REM: rapid-eye movement; TST = total sleep time; TIV = total intracranial volume.

Results for continuous variables are reported as means \pm standard deviation. Controls: AHI<5, Mild OSA: AHI \geq 5 to <15, Moderate-to-severe OSA: \geq 15

Table S3. Demographic, clinical and polysomnographic characteristics of participants stratified by age.

Variables	<68 years old	≥ 68 years old	t/χ ²	P values
N	52	62		
Controls	16	16		
Mild OSA (AHI≥5, <15)	17	27		
Moderate-to-severe OSA (AHI≥15)	19	19	1.4	0.5
Age (years)	60.9 ± 3.6	74.1 ± 5.0	-15.9	<0.001
Women, N (%)	10 (19%)	30 (48%)	10.5	0.001
Education (years)	15.5 ± 2.9	14.8 ± 4.1	1.0	0.3
Body mass index (kg/m ²)	26.9 ± 3.6	26.1 ± 3.8	1.2	0.2
Epworth Sleepiness Scale score	7.9 ± 4.5	6.4 ± 4.5	1.8	0.1
Depression symptoms (% with)	13.5%	1.7%	5.6	0.02
Anxiety symptoms (% with)	25.0%	12.1%	3.1	0.1
Montreal Cognitive Assessment score	27.3 ± 2.5	26.2 ± 2.7	2.1	0.04
Mild cognitive impairment, N (%)	23 (44%)	23 (37%)	0.6	0.4
Apnea-hypopnea index (events/h)	15.1 ± 17.3	12.9 ± 11.2	0.8	0.4
Micro-arousal index (events/h)	15.5 ± 8.2	14.6 ± 8.2	0.6	0.6
3% desaturation index (events/h)	7.8 ± 11.1	9.2 ± 10.3	-0.7	0.5
Mean oxygen saturation (%)	94.9 ± 1.0	94.4 ± 1.4	2.3	0.03
Minimal oxygen saturation (%)	86.4 ± 5.3	85.5 ± 4.5	1.0	0.3
Sleep time with oxygen saturation <90% (min)	4.3 ± 9.9	8.9 ± 24.2	-1.3	0.2
Total sleep time (min)	365.3 ± 62.5	363.6 ± 54.8	0.1	0.9
Total wake time after sleep onset (min)	91.0 ± 50.1	92.6 ± 52.9	-0.2	0.9
Sleep efficiency (%)	79.9 ± 11.1	79.6 ± 10.9	0.1	1.0
N1 (min)	71.3 ± 34.7	71.3 ± 39.8	-0.03	1.0
N2 (min)	206.8 ± 51.1	201.1 ± 53.1	0.6	0.6
N3 (min)	27.6 ± 31.0	30.4 ± 32.9	-0.4	0.6
REM sleep (min)	59.6 ± 24.8	60.8 ± 19.9	-0.3	0.8

Definitions of abbreviations: AHI = Apnea-Hypopnea Index; REM: rapid-eye movement; TST = total sleep time; TIV = total intracranial volume.

Results for continuous variables are reported as means ± standard deviation. Controls: AHI<5, Mild OSA: AHI≥ 5 to <15, Moderate-to-severe OSA: ≥ 15

Table S4. Demographic, clinical and polysomnographic characteristics of participants stratified by cognitive status (cognitively unimpaired versus amnesic mild cognitive impairment).

Variables	Cognitively unimpaired	Amnesic mild cognitive impairment	t/ χ^2	P values
N				
Controls	68	46		
Mild OSA (AHI \geq 5, <15)	17	15		
Moderate-to-severe OSA (AHI \geq 15)	25	19		
	26	12	0.1	0.9
Age (years)	68.0 \pm 7.2	68.2 \pm 8.9	-0.1	0.9
Women, N (%)	25 (37%)	15 (33%)	0.1	0.7
Education (years)	15.8 \pm 3.2	14.0 \pm 4.0	2.8	0.01
Body mass index (kg/m ²)	26.8 \pm 3.9	26.0 \pm 3.4	1.1	0.3
Epworth Sleepiness Scale score	7.6 \pm 4.6	6.4 \pm 4.4	1.4	0.2
Depression symptoms (% with)	7.6	6.8	0.0	0.9
Anxiety symptoms (% with)	18.2	18.2	0.0	1.0
Montreal Cognitive Assessment score	27.8 \pm 1.8	25.2 \pm 2.9	5.7	<0.001
Apnea-hypopnea index (events/h)	15.5 \pm 16.1	11.5 \pm 10.8	1.5	0.1
Micro-arousal index (events/h)	15.3 \pm 9.0	14.5 \pm 6.7	0.5	0.6
3% desaturation index (events/h)	10.2 \pm 11.8	6.2 \pm 8.2	2.0	0.04
Mean oxygen saturation (%)	94.5 \pm 1.2	94.8 \pm 1.4	-1.3	0.2
Minimal oxygen saturation (%)	85.5 \pm 5.1	86.5 \pm 4.7	-1.0	0.3
Sleep time with oxygen saturation <90% (min)	6.7 \pm 12.2	7.0 \pm 26.5	-0.1	0.9
Total sleep time (min)	373.0 \pm 55.6	351.7 \pm 60.2	1.9	0.05
Total wake time after sleep onset (min)	89.9 \pm 51.8	94.8 \pm 51.3	-0.5	0.6
Sleep efficiency (%)	80.5 \pm 10.6	78.8 \pm 11.5	0.8	0.4
N1 (min)	74.8 \pm 39.4	66.0 \pm 33.8	1.2	0.2
N2 (min)	207.2 \pm 51.8	198.5 \pm 52.6	0.9	0.4
N3 (min)	29.4 \pm 34.1	28.7 \pm 28.8	0.1	0.9
REM sleep (min)	61.4 \pm 23.1	58.4 \pm 20.7	0.7	0.5

Definitions of abbreviations: AHI = Apnea–Hypopnea Index; REM: rapid-eye movement; TST = total sleep time; TIV = total intracranial volume.

Results for continuous variables are reported as means \pm standard deviation. Controls: AHI<5, Mild OSA: AHI \geq 5 to <15, Moderate-to-severe OSA: \geq 15

4.2 Article 2 : Longitudinal gray matter volume changes are age-dependent in obstructive sleep apnea

**Marie-Ève Martineau-Dussault^{1,2}, Claire André^{1,2}, Véronique Daneault^{1,2}, Andrée-Ann Baril¹,
Hélène Blais¹, Dominique Lorrain^{3,4}, Carol Hudon^{5,6}, Célyne Bastien^{5,6}, Cynthia Thompson¹,
Nicola Andrea Marchi¹⁻²⁻⁷⁻⁸, Danielle Gilbert⁹⁻¹⁰, Julie Carrier^{1,2}, Nadia Gosselin^{1,2}**

¹ Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montreal, Canada

² Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Canada

³ Research Centre on Aging, University Institute of Geriatrics of Sherbrooke, Sherbrooke, Canada

⁴ Department of Psychology, Université de Sherbrooke, Québec, Canada

⁵ CERVO Research Centre, Québec City (QC), Canada

⁶ School of Psychology, Université Laval, Québec City, Québec City (QC), Canada

⁷ Center for Investigation and Research in Sleep, Department of Medicine, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

⁸ Laboratory for Research in Neuroimaging, Department of Clinical Neurosciences, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

⁹ Department of Radiology, Radio-oncology and nuclear medicine, Université de Montréal, Montreal, Canada

¹⁰ Department of Radiology, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montreal, Canada

Article en preparation pour soumission à: American Journal of Respiratory and Critical Care
Medicine

Contribution de la candidate : Participation à la conception de l'étude, à l'acquisition et
l'analyse des données, à l'interprétation des résultats, rédaction initiale de l'article et révision
critique des versions subséquentes.

Abstract

Rationale: Obstructive sleep apnea (OSA) is associated with both atrophy and hypertrophy of various brain regions, but how these changes progress over time, particularly in regions sensitive to Alzheimer's disease, remains unclear.

Objective: To examine the associations between baseline OSA severity and longitudinal gray matter (GM) changes of medial temporal lobe subregions, and the impact of age and biological sex on these associations.

Methods: 80 participants (69.0±7.6 years old; 35 women) underwent a polysomnography, a T1-weighted magnetic resonance imaging and a neuropsychological assessment at baseline and 2.2 ± 0.8 years later. Linear regressions were performed between baseline OSA severity and longitudinal medial temporal lobe GM volume changes. The moderating effects of age and sex were assessed by adding interaction terms with OSA markers.

Measurements and Main results: Twenty-seven participants had an apnea-hypopnea index > 15 at baseline, from which 9 participants received treatment for OSA afterwards. In non-treated participants, OSA severity significantly interacted with age to predict medial temporal lobe longitudinal volume changes: More severe OSA was associated with hypertrophy in younger participants (<64 years old), whereas it was associated with atrophy in older participants (>76 years old). No other interaction was found.

Conclusions: OSA is associated with hypertrophy of brain regions sensitive to Alzheimer's disease in late middle-aged adults, followed with atrophy after the age of 75 years old. These results support a biphasic pattern of changes in GM and have important implications, as this could be a critical time window when OSA should be treated to prevent cognitive decline.

Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is a sleep disorder characterized by repeated partial or total interruptions in breathing lasting at least 10 seconds. OSA can lead to excessive daytime sleepiness, cardiovascular diseases, mood disorders and cognitive impairment (Gagnon et al., 2014; Kim et al., 2019; Lal et al., 2021; McNicholas et al., 2007). OSA is frequent in older adults, with a prevalence that can reach 49% (Senaratna et al., 2017), and is increasingly considered as a risk factor for mild cognitive impairment (MCI) and dementia (Bubu, Andrade, et al., 2020; Gosselin et al., 2019; Legault et al., 2021; Thompson, Legault, Moullec, Baltzan, et al., 2022). OSA-related intermittent hypoxemia and sleep fragmentation have been associated with complex alterations in brain structure and function (Baril, Martineau-Dussault, et al., 2021). In fact, cross-sectional studies in middle-aged and older adults have revealed both lower and higher gray matter (GM) volumes in association with OSA severity in various brain regions, notably those known to degenerate through the course of Alzheimer's disease (AD). Indeed, OSA severity has been associated with higher volumes of the entorhinal cortex, the hippocampus, the precuneus and the posterior cingulate cortex, as well as with lower volumes of the hippocampus, the anterior cingulate cortex, and the lateral temporal cortex (André et al., 2023; André et al., 2020; A.-A. Baril et al., 2017; Cross et al., 2018; Marchi et al., 2020; Martineau-Dussault et al., 2022; Owen et al., 2019; Shi et al., 2017). Some authors have suggested a biphasic evolution of GM structural changes in untreated OSA, with an initial hypertrophy characterized by cerebral edema

pattern leading to neuronal death and atrophy over time (Baril, Martineau-Dussault, et al., 2021; Rosenzweig & Morrell, 2017). If such a biphasic pattern exists, patients with a shorter disease duration, and therefore generally younger patients, could be more likely to display cerebral hypertrophy. In comparison, patients with a longer disease duration, and often older, could be more likely to exhibit atrophy. Interestingly, this is also the expected temporal evolution in AD where hypertrophy, particularly over the medial temporal lobe, is observed transiently during the preclinical stage of the disease (Iacono et al., 2008; Montal et al., 2018; Pegueroles et al., 2017), followed by atrophy when cognitive decline is objectified (Jack et al., 2010; La Joie et al., 2013; Pini et al., 2016).

The aim of the present study was to determine whether baseline OSA severity was associated with longitudinal GM volume changes in non-treated participants aged 56 to 85 years old, over an average period of 2.2 years. We focused on brain medial temporal lobe subregions, namely the hippocampus, the entorhinal cortex and the parahippocampal cortex, given their importance to AD progression. We also aimed at testing the moderating effect of age and sex on these associations. Additionally, we performed preliminary analyses in 9 patients who were adherent to a continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for at least 8 months. Finally, as a sensitivity analysis, we performed partial correlations between GM longitudinal volume changes

in the medial temporal lobe and performance changes over time in a verbal episodic memory task.

Methods

An online supplement describes the methodology in detail. Participants were recruited in two research protocols approved by institutional ethics committees (#MP-32–2018-1537; #2012-697; #2024-2528). They all had a minimum of 55 years old. Each participant gave their written consent. Participants underwent a phone screening interview, followed by an in-person interview, a neuropsychological assessment, administration of questionnaires (on daytime sleepiness, depression, and anxiety), an in-laboratory overnight polysomnography and a brain magnetic resonance imaging (MRI) (2.6 ± 2.4 months between the last two measures). Following the polysomnography, participants presenting with an apnea-hypopnea index (AHI) >15 or with an AHI >5 and excessive daytime sleepiness were referred to a sleep clinic for treatment, which they were free to accept or refuse. Participants were tested at the follow-up ($2.2 \text{ years} \pm 0.8 \text{ years}$) with a neuropsychological assessment, questionnaires, and brain MRI. For those who started CPAP between the two time points, they were considered adherent if they used the device at least 4 hours per night for at least 4 nights a week. Exclusion criteria were current or history of neurological disorders, psychiatric disorders, pulmonary or cerebrovascular diseases, sleep disorders other than OSA, being treated for OSA at the baseline, substance abuse, regular use of

medications affecting sleep or brain function, uncontrolled hypertension or diabetes, a body mass index $> 40\text{kg/m}^2$, and contraindication for MRI.

Baseline OSA severity: OSA severity markers included the apnea-hypopnea index (AHI) the, 3% oxygen desaturation index (ODI), and the arousal index.

GM volumes: A structural T1-weighted MRI sequence was acquired at baseline and follow-up using 3-T scanners. Brain GM volumes were extracted bilaterally for all regions of interest (ROIs). For each bilateral region, we calculated an annual GM volume change rate (%/year, see supplementary).

Statistical analyses: We used multiple linear regressions with OSA severity (AHI, ODI or micro-arousal index) as the independent variables. The dependent variables included annual rate of change in GM volumes for the ROIs, controlling for age, sex and total intracranial volume. Moderation analyses were performed using the PROCESS module in SPSS, using linear regressions with interaction terms, to assess whether age and sex moderate the associations between OSA severity markers and longitudinal volumetric GM change, with age, sex and total intracranial volume (TIV) as covariates.

As sensitivity analysis, we performed partial correlations between the GM changes and annual changes in raw scores of an episodic memory measure (Rey Auditory Verbal Learning Test [RAVLT]), corrected for age, sex, TIV and education. Finally, to explore the effect of CPAP on GM

changes, we performed multiple analysis of covariance between non-treated moderate-to-severe OSA participants and treated OSA participants (fixed factors) on GM changes (dependent variables), with the same covariates.

For moderation analyses, all results were considered significant with a $p < 0.05$, including for the main effects and the interaction terms. For the other statistical analysis performed, statistical significance was set at $P < 0.05$ with a False Discovery Rate correction. All statistical analyses were performed using SPSS 29 (IBM SPSS Statistics, New York, USA).

Results

The final sample included 80 participants (69.0 ± 7.6 years old; 35 women) (see Fig.1 for flow chart and Table 1 for participants' characteristics). As presented in the supplementary material, 29 of them were classified as having MCI. For descriptive purposes, we divided participants as controls ($AHI < 5$), non-treated mild OSA ($5 \leq AHI < 15$), non-treated moderate-to-severe OSA ($AHI \geq 15$) and treated OSA. OSA groups did not differ for demographics and clinical variables. At baseline, non-treated moderate-to-severe and treated OSA participants displayed a higher AHI, ODI 3% and micro-arousal index, than controls and mild OSA participants. In addition, they spent

more minutes in N1, and had a lower minimum and mean percentage of oxygen saturation. Following the reference to a sleep clinic, only 9 participants were considered as being treatment adherent. Other participants refused the treatment, or attempted to start CPAP treatment, but were not compliant (n=3), such that they were all considered as non-treated.

Associations between OSA severity and GM volume longitudinal changes in non-treated participants.

When tested in all non-treated participants, no significant linear associations were observed between OSA severity markers and the annual rate of change in GM volume in any of the medial temporal lobe subregions (see table S2 for detailed statistics).

Moderating effects of age and sex on the associations between OSA severity and GM volume longitudinal changes in non-treated participants

The main significant statistics describing the moderation effects are presented in Table 2 and Figure 2, with stratification shown in those -1SD and +1SD for age. Additional moderation results by age using the Johnson-Neyman method are available in the supplementary material, presenting continuous age cut-offs where effects are still observed. Below, these age cut-offs from Table S3-S4 are presented in parentheses. In addition, the complete moderation statistics are presented in the supplementary material (Table S5 for age and table S6 for sex).

Age: Both the AHI and the ODI significantly interacted with age to predict GM volume changes in the hippocampi. In fact, higher AHI and ODI at baseline were associated with increased hippocampal volumes over time in late middle-aged participants only (AHI: <65yo; ODI: <67yo). On the other hand, decreased hippocampal volumes were also found in association with higher ODI in older participants (>74 yo). Similar interactions were also found between age and ODI for the associations with the entorhinal cortex and the parahippocampal cortex. For these regions, higher ODI at the baseline was associated with a higher increase in volumes over time in late middle-aged participants (entorhinal cortex: <66yo; parahippocampal cortex: <65 yo). In older participants, higher ODI at baseline was associated with decreased entorhinal volumes (>75 yo) and parahippocampal volumes (>74 yo) over time. In all significant moderation analyses, there was a main effect of OSA severity markers ($p=0.0001-0.009$). There was also a main effect of age on GM longitudinal changes for two regions (entorhinal cortex and hippocampi; $p=0.02-0.03$) in the moderation analysis with the ODI.

Sex: OSA severity and sex did not significantly interact to explain GM changes (see Table S6 for detailed statistics).

No other significant interaction nor main effect of OSA severity, such as with the arousal index, was found (see table S2;S5 and S6 for detailed statistics).

Sensitivity analyses

In non-treated participants, a greater decrease in GM volumes of the three medial temporal lobe structures was associated with a steeper cognitive decline in RAVLT total learning score (entorhinal cortex: $r=0.32$, $p=0.03$; hippocampi: $r=0.35$, $p=0.02$; parahippocampal cortex: $r=0.35$, $p=0.02$). No other association was found between medial temporal lobe subregional volumes and cognitive decline in the RAVLT immediate and delayed recall scores. No significant difference in longitudinal GM volume changes over time were observed between treated OSA participants and non-treated moderate-to-severe OSA participants (entorhinal cortex: $F=5.4$, $p=0.09$; hippocampi: $F=2.6$, $p=0.1$; parahippocampal cortex: $F=3.9$, $p=0.09$).

Discussion

The present study showed that age influences how OSA severity is associated with 2-year longitudinal changes in GM volumes of the medial temporal lobe, a key region in AD progression. In fact, in late middle-aged participants (approximately below 65 years old), those with more severe AHI or ODI at baseline showed more cerebral hypertrophy of the hippocampus, the

entorhinal and the parahippocampal cortex over time. The opposite association was found in older participants (approximately above 75 years old), where more severe OSA at baseline was associated with atrophy in all these regions at the follow-up. No significant association was found between baseline OSA severity and GM changes over time among participants aged approximately 65-75 years old, possibly due to the co-occurrence of both, atrophy and hypertrophy processes cancelling out each other.

This study fills an important gap in knowledge as heterogeneous results (i.e., atrophy and hypertrophy) have repeatedly been reported in association with OSA (André et al., 2023; André et al., 2020; A.-A. Baril et al., 2017; Cross et al., 2018; Marchi et al., 2020; Shi et al., 2017). The present results support the hypothesis of a biphasic cerebral response to OSA (Baril, Martineau-Dussault, et al., 2021; Rosenzweig & Morrell, 2017), with early reactive mechanisms possibly involving edema, reactive gliosis and inflammation (Baril, Martineau-Dussault, et al., 2021; Martineau-Dussault et al., 2022), followed by neuronal death and objective cognitive decline. These observations have important public health and clinical implication, as it might be a critical time or age window when OSA should be treated to prevent the neurodegeneration observed at a later age.

The brain has a biphasic response to OSA-related hypoxemia

ODI, more than AHI, showed interactions with age for predicting GM changes. These results are concordant with cross-sectional studies in humans that also found that hypoxemia is the main OSA severity marker associated with GM structure (André et al., 2023; A.-A. Baril et al., 2017; Cross et al., 2018; Marchi et al., 2020; Taylor et al., 2018), and amyloid burden (André et al., 2020). Interestingly, more severe hypoxemia was associated with a higher risk of MCI or dementia, but not sleep duration, nor sleep fragmentation in a cohort of 298 older women (Yaffe et al., 2011). Animal models have shown that the hippocampus is particularly vulnerable to chronic hypoxemia exposure (Bartsch et al., 2015; Gozal et al., 2001). Therefore, a higher intermittent hypoxemia severity may put people at higher risk of neurodegeneration and cognitive decline. Taken together, these results highlight the importance of considering the level of hypoxemia, more than the AHI per se, for treatment decision in this age group (e.g. encouraging CPAP trial).

Cerebral hypertrophy associated with OSA was reported in several studies in late middle-aged and older adults (André et al., 2020; A.-A. Baril et al., 2017; Cross et al., 2018; Martineau-Dussault et al., 2022) and are concordant with experimental models in mice that showed edema, reactive gliosis, or inflammation as the first responses to hypoxemia (Baril, Martineau-Dussault, et al., 2021; Baronio et al., 2013; Douglas et al., 2010; Gozal et al., 2001). Chronically, these mechanisms

have the potential to lead to apoptosis, neuronal death, cellular shrinking and accelerated aging (Baril, Martineau-Dussault, et al., 2021; Douglas et al., 2010; Fung et al., 2007; Gozal et al., 2001; Yang et al., 2013).

In parallel, the medial temporal lobe selected in the present study typically shows signs of degeneration throughout the AD continuum, including the preclinical stage (La Joie et al., 2013). Indeed, amyloid plaques and tau aggregates are commonly accumulating in these regions (Busche & Hyman, 2020). In addition, hypertrophy of these regions has been reported in the early stages of AD. Our sensitivity analyses showed that participants with more severe atrophy of the medial temporal lobe subregions displayed more severe decline in verbal episodic memory, strongly suggesting that the GM loss observed has significant functional impacts. Further follow-up will be needed to verify whether non-treated OSA participants, particularly those presenting with a medial temporal lobe atrophy, are at higher risk of dementia over time.

The need for longitudinal studies and the optimal age for OSA treatment

We did not observe a difference between participants with non-treated moderate-to-severe OSA and those with similar baseline OSA severity who were adherent to CPAP. This lack of significant result can possibly be attributed to our small sample of treated participants in these preliminary

analyses. However, these results combined with the observed age by OSA severity interaction question whether there might be an optimal age or time window to start CPAP treatment before entering a phase of neuronal loss and objective cognitive decline, which may not be reversible.

Consistently, one study in 21 OSA patients (40.1 ± 10.8 years old) who underwent surgical treatment for OSA showed a decrease in GM volumes three months post-surgery compared to pre-surgery in numerous brain regions, including the hippocampus and precuneus, which the authors attributed to edema recovery (Lin et al., 2016). Other longitudinal studies found volume increases over time in participants treated by CPAP ($n=17-21$ OSA participants (Canessa et al., 2011; Kim et al., 2016), or no change in cerebral volumes ($n=23-52$ OSA participants) (Dalmases et al., 2015; Huynh et al., 2014; O'Donoghue et al., 2005). Of note, most of these studies focused on middle-aged participants (Canessa et al., 2011; Huynh et al., 2014; Kim et al., 2016; Lin et al., 2016; O'Donoghue et al., 2005; Rosenzweig et al., 2016) or men only (Canessa et al., 2011; Huynh et al., 2014; Kim et al., 2016; Rosenzweig et al., 2016), limiting generalization of the results and therefore leaving significant gaps in the literature. Only one longitudinal study involving 33 older adults aged 65 years or more investigated how OSA is associated with GM changes over time in untreated participants (Dalmases et al., 2015). They found a within-subject decreased cortical thickness over a period of three months in frontal and parietal regions in participants with non-treated OSA (Dalmases et al., 2015). Taken together, these studies suggest that treating OSA in

middle-aged patients normalized brain structure, while leaving OSA untreated could lead to brain atrophy.

One of the main challenges of longitudinal studies in OSA is to follow and treat patients long enough to potentially witness the expected structural changes, as changes in brain structure may take years to occur. Yet, almost all available studies followed participants for a short period of time (1 to 6 months) apart, from one study where participants were followed over a period of 8 to 44 months (Kim et al., 2016). The expected slow brain structure response to chronic OSA or its treatment is incompatible with randomized controlled trials, as it would be non-ethical to prevent treatment in OSA patients over such a long period. Considering that, it is necessary to rely on observational longitudinal studies to understand how OSA is associated with brain health in the long term. The causal relationship between OSA and neurodegeneration will always be difficult to establish, particularly in the older population where multiple factors impact brain health. However, since treating OSA has no negative health effects, public health can only benefit for better screening and treatment access strategies for healthy aging.

Sex had no impact on associations between OSA severity and GM changes in our study

We did not observe interactions between biological sex and OSA severity in relation to GM changes. Past cross-sectional studies have shown that the links between OSA and medial

temporal lobe volumes (both higher and lower volumes) were more marked in women than in men (André et al., 2023; Martineau-Dussault et al., 2022). However, some of these associations disappeared when correcting for free-water portion, indicating that cerebral edema might play an important role in the association between OSA severity and GM volume in women (André et al., 2023; Martineau-Dussault et al., 2022). Epidemiological studies have also reported that the association between OSA and cognitive decline could be stronger in women (Thompson, Legault, Moullec, Martineau-Dussault, et al., 2022; Zhu & Zhao, 2018). Although this evidence suggests that women may be more at risk of brain structural modifications related to OSA, we were unable to demonstrate this longitudinally in the current study.

Limits

One of the main limitations of this study is the attrition rate, which can be in part be attributed to the Covid-19 pandemic, which delayed or even prevented follow-up for some participants. Furthermore, a very small proportion of participants with OSA for whom a CPAP treatment was proposed made the decision to accept it and were adherent to it over the long term. This can be partly explained by the low level of diurnal symptoms expressed by patients. In fact, the severity of symptomatology (sleepiness, depression, and anxiety) was not associated with OSA severity

suggesting that the functional consequences of OSA were mild in our sample at baseline. In addition, those with moderate-to-severe OSA and treated OSA had a higher BMI compared to controls and participants with mild OSA, which could have a certain impact on our association. Nonetheless, when the BMI was included as a covariate in the statistical models, the results highlighted in the present study remained significant. Additionally, participants with known sleep disorders, including chronic insomnia, were excluded in the present study. However, it might be of interest for future studies to include patients with insomnia to compare GM associations between these groups.

Conclusion

The present study underlines the critical impact that age can have on the associations between OSA severity and brain structural changes over time. As the late middle-aged participants in our sample presented with a pattern of hypertrophy, this could represent an interesting therapeutic window before irreversible neuronal loss occurs. The present study highlights that clinical and public health efforts should be deployed among this age group to increase access to diagnosis and treatment and thus, perhaps prevent the abnormal cognitive decline that can occur at a more advanced age.

References

1. Gagnon K, Baril AA, Gagnon JF, Fortin M, Decary A, Lafond C, Desautels A, Montplaisir J, Gosselin N. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Pathol Biol (Paris)* 2014; 62: 233-240.
2. Kim J-Y, Ko I, Kim D-K. Association of Obstructive Sleep Apnea With the Risk of Affective Disorders. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 2019; 145: 1020-1026.
3. Lal C, Weaver TE, Bae CJ, Strohl KP. Excessive Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea. Mechanisms and Clinical Management. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 757-768.
4. McNicholas WT, Bonsignore MR, B26 tMCoECA. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *European Respiratory Journal* 2007; 29: 156-178.
5. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2017; 34: 70-81.
6. Gosselin N, Baril AA, Osorio RS, Kaminska M, Carrier J. Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Cognitive Decline in Older Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 142-148.
7. Bubu OM, Andrade AG, Umasabor-Bubu OQ, Hogan MM, Turner AD, de Leon MJ, Ogedegbe G, Ayappa I, Jean-Louis G G, Jackson ML, Varga AW, Osorio RS. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: A systematic review integrating three decades of multidisciplinary research. *Sleep medicine reviews* 2020; 50: 101250.
8. Legault J, Thompson C, Martineau-Dussault M-È, André C, Baril A-A, Martinez Villar G, Carrier J, Gosselin N. Obstructive Sleep Apnea and Cognitive Decline: A Review of Potential Vulnerability and Protective Factors. 2021; 11: 706.
9. Thompson C, Legault J, Moullec G, Baltzan M, Cross N, Dang-Vu TT, Martineau-Dussault M, Hanly P, Ayas N, Lorrain D, Einstein G, Carrier J, Gosselin N. A portrait of obstructive sleep apnea risk factors in 27,210 middle-aged and older adults in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Sci Rep* 2022; 12: 5127.
10. Baril A-A, Martineau-Dussault M-È, Sanchez E, André C, Thompson C, Legault J, Gosselin N. Obstructive Sleep Apnea and the Brain: a Focus on Gray and White Matter Structure. *Current neurology and neuroscience reports* [serial online] 2021 [cited 2021/02//]; vol. 21. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/33586028>
<https://doi.org/10.1007/s11910-021-01094-2>

11. André C, Kuhn E, Rehel S, Ourry V, Demeilliez-Servouin S, Palix C, Felisatti F, Champetier P, Dautricourt S, Yushkevich P, Vivien D, Sayette VdL, Chételat G, Flores Rd, Rauchs G, Group fitM-AR. Association of Sleep-Disordered Breathing and Medial Temporal Lobe Atrophy in Cognitively Unimpaired Amyloid-Positive Older Adults. *Neurology* 2023; 101: e370-e385.
12. André C, Rehel S, Kuhn E, Landeau B, Moulinet I, Touron E, Ourry V, Le Du G, Mezenge F, Tomadesso C, de Flores R, Bejanin A, Sherif S, Delcroix N, Manrique A, Abbas A, Marchant NL, Lutz A, Klimecki OM, Collette F, Arenaza-Urquijo EM, Poinsel G, Vivien D, Bertran F, de la Sayette V, Chételat G, Rauchs G, Medit-Ageing Research G. Association of Sleep-Disordered Breathing With Alzheimer Disease Biomarkers in Community-Dwelling Older Adults: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020.
13. Baril A-A, Gagnon K, Brayet P, Montplaisir J, De Beaumont L, Carrier J, Lafond C, L'Heureux F, Gagnon JF, Gosselin N. Gray Matter Hypertrophy and Thickening with Obstructive Sleep Apnea in Middle-aged and Older Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1509-1518.
14. Cross NE, Memarian N, Duffy SL, Paquola C, LaMonica H, D'Rozario A, Lewis SJG, Hickie IB, Grunstein RR, Naismith SL. Structural brain correlates of obstructive sleep apnoea in older adults at risk for dementia. *Eur Respir J* 2018; 52.
15. Marchi NA, Ramponi C, Hirotsu C, Haba-Rubio J, Lutti A, Preisig M, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Kherif F, Heinzer R, Draganski B. Mean Oxygen Saturation during Sleep Is Related to Specific Brain Atrophy Pattern. *Ann Neurol* 2020.
16. Martineau-Dussault M, André C, Daneault V, Baril AA, Gagnon K, Blais H, Petit D, Montplaisir JY, Lorrain D, Bastien C, Hudon C, Descoteaux M, Boré A, Theaud G, Thompson C, Legault J, Martinez Villar GE, Lafrenière A, Lafond C, Gilbert D, Carrier J, Gosselin N. Medial temporal lobe and obstructive sleep apnea: Effect of sex, age, cognitive status and free-water. *Neuroimage Clin* 2022; 36: 103235.
17. Owen JE, Benediktsdottir B, Gislason T, Robinson SR. Neuropathological investigation of cell layer thickness and myelination in the hippocampus of people with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2019; 42.
18. Shi Y, Chen L, Chen T, Li L, Dai J, Lui S, Huang X, Sweeney JA, Gong Q. A Meta-analysis of Voxel-based Brain Morphometry Studies in Obstructive Sleep Apnea. *Sci Rep* 2017; 7: 10095.
19. Rosenzweig I, Morrell MJ. Hypotrophy versus Hypertrophy: It's Not Black or White with Gray Matter. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1416-1418.

20. Montal V, Vilaplana E, Alcolea D, Pegueroles J, Pasternak O, Gonzalez-Ortiz S, Clarimon J, Carmona-Iragui M, Illan-Gala I, Morenas-Rodriguez E, Ribosa-Nogue R, Sala I, Sanchez-Saudinos MB, Garcia-Sebastian M, Villanua J, Izagirre A, Estanga A, Ecay-Torres M, Iriondo A, Clerigue M, Tainta M, Pozueta A, Gonzalez A, Martinez-Heras E, Llufríu S, Blesa R, Sanchez-Juan P, Martinez-Lage P, Lleó A, Fortea J. Cortical microstructural changes along the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement* 2018; 14: 340-351.
21. Iacono D, O'Brien R, Resnick SM, Zonderman AB, Pletnikova O, Rudow G, An Y, West MJ, Crain B, Troncoso JC. Neuronal hypertrophy in asymptomatic Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; 67: 578-589.
22. Pegueroles J, Vilaplana E, Montal V, Sampedro F, Alcolea D, Carmona-Iragui M, Clarimon J, Blesa R, Lleó A, Fortea J, Initiative AsDN. Longitudinal brain structural changes in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2017; 13: 499-509.
23. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology* 2010; 9: 119-128.
24. La Joie R, Perrotin A, de La Sayette V, Egret S, Doeuvre L, Belliard S, Eustache F, Desgranges B, Chételat G. Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *NeuroImage: Clinical* 2013; 3: 155-162.
25. Pini L, Pievani M, Bocchetta M, Altomare D, Bosco P, Cavedo E, Galluzzi S, Marizzoni M, Frisoni GB. Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing Res Rev* 2016; 30: 25-48.
26. Taylor KS, Millar PJ, Murai H, Haruki N, Kimmerly DS, Bradley TD, Floras JS. Cortical autonomic network gray matter and sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2018; 41.
27. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, Redline S, Spira AP, Ensrud KE, Ancoli-Israel S, Stone KL. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *Jama* 2011; 306: 613-619.
28. Bartsch T, Döhring J, Reuter S, Finke C, Rohr A, Brauer H, Deuschl G, Jansen O. Selective neuronal vulnerability of human hippocampal CA1 neurons: lesion evolution, temporal course, and pattern of hippocampal damage in diffusion-weighted MR imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35: 1836-1845.

29. Gozal D, Daniel JM, Dohanich GP. Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2001; 21: 2442-2450.
30. Baronio D, Martinez D, Fiori CZ, Bambini-Junior V, Forgiarini LF, Pase da Rosa D, Kim LJ, Cerski MR. Altered aquaporins in the brains of mice submitted to intermittent hypoxia model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 185: 217-221.
31. Douglas RM, Ryu J, Kanaan A, Del Carmen Rivero M, Dugan LL, Haddad GG, Ali SS. Neuronal death during combined intermittent hypoxia/hypercapnia is due to mitochondrial dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 298: C1594-1602.
32. Fung SJ, Xi MC, Zhang JH, Sampogna S, Yamuy J, Morales FR, Chase MH. Apnea promotes glutamate-induced excitotoxicity in hippocampal neurons. *Brain Res* 2007; 1179: 42-50.
33. Yang Q, Wang Y, Feng J, Cao J, Chen B. Intermittent hypoxia from obstructive sleep apnea may cause neuronal impairment and dysfunction in central nervous system: the potential roles played by microglia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 1077-1086.
34. Busche MA, Hyman BT. Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer's disease. *Nature Neuroscience* 2020; 23: 1183-1193.
35. Lin W-C, Huang C-C, Chen H-L, Chou K-H, Chen P-C, Tsai N-W, Chen M-H, Friedman M, Lin H-C, Lu C-H. Longitudinal brain structural alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea before and after surgical treatment. *J Transl Med* 2016; 14: 139-139.
36. Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, Aloia MS, Marelli S, Falini A, Alemanno F, Ferini-Strambi L. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1419-1426.
37. Kim H, Joo E, Suh S, Kim JH, Kim ST, Hong SB. Effects of long-term treatment on brain volume in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hum Brain Mapp* 2016; 37: 395-409.
38. Huynh NT, Prilipko O, Kushida CA, Guilleminault C. Volumetric Brain Morphometry Changes in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Effects of CPAP Treatment and Literature Review. *Frontiers in Neurology* 2014; 5.
39. O'Donoghue FJ, Briellmann RS, Rochford PD, Abbott DF, Pell GS, Chan CH, Tarquinio N, Jackson GD, Pierce RJ. Cerebral structural changes in severe obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1185-1190.
40. Dalmasas M, Sole-Padullés C, Torres M, Embid C, Nunez MD, Martinez-Garcia MA, Farre R, Bargallo N, Bartres-Faz D, Montserrat JM. Effect of CPAP on Cognition, Brain

- Function, and Structure Among Elderly Patients With OSA: A Randomized Pilot Study. *Chest* 2015; 148: 1214-1223.
41. Rosenzweig I, Glasser M, Crum WR, Kempton MJ, Milosevic M, McMillan A, Leschziner GD, Kumari V, Goadsby P, Simonds AK, Williams SC, Morrell MJ. Changes in Neurocognitive Architecture in Patients with Obstructive Sleep Apnea Treated with Continuous Positive Airway Pressure. *EBioMedicine* 2016; 7: 221-229.
 42. Zhu X, Zhao Y. Sleep-disordered breathing and the risk of cognitive decline: a meta-analysis of 19,940 participants. *Sleep Breath* 2018; 22: 165-173.
 43. Thompson C, Legault J, Moullec G, Martineau-Dussault M, Baltzan M, Cross N, Dang-Vu TT, Gervais N, Einstein G, Hanly P, Ayas N, Lorrain D, Kaminska M, Gagnon JF, Lim A, Carrier J, Gosselin N. Association between risk of obstructive sleep apnea, inflammation and cognition after 45 years old in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Sleep Med* 2022; 91: 21-30.

Table 1. Demographic and clinical variables of participants at baseline.

Variables	Non-treated participants (n=71)			Treated OSA (D)	F/ X2	p	Post-hoc
	Controls (A)	Mild OSA (B)	Moderate-severe OSA (C)				
Demographics and clinical variables							
Number of participants	19	33	19	9			
Age (years)	67.4 ± 8.4	69.0 ± 8.0	71.1 ± 6.7	68.0 ± 5.7	0.8	0.5	
Women, N (%)	8 (42.1)	17 (51.5)	8 (42.1)	2 (22.2)	2.5	0.5	
Education (years)	14.8 ± 2.7	15.2 ± 4.1	14.1 ± 3.2	15.11 ± 2.2	0.5	0.7	
Body mass index (kg/m ²)	25.9 ± 3.7	25.5 ± 3.5	26.4 ± 2.5	28.7 ± 2.1	2.4	0.1	
Epworth Sleepiness Scale score	6.4 ± 4.2	7.4 ± 5.3	8.7 ± 4.7	7.8 ± 5.1	0.7	0.5	
Depressive symptoms (% with)	0.0	9.1	5.3	11.1	2.1	0.5	
Anxiety symptoms (% with)	10.5	21.2	15.8	0.0	2.8	0.4	
MoCA score	27.4 ± 2.2	26.8 ± 2.8	26.6 ± 2.9	27.3 ± 1.3	0.6	0.6	
Mild cognitive impairment, N (%)	4 (21.1)	14 (42.4)	7 (36.8)	4 (44.4)	2.7	0.4	
Sleep variables							
Apnea-hypopnea index (events/h)	2.3 ± 1.7	8.8 ± 2.6	29.6 ± 17.0	32.5 ± 27.1	23.3	<0.001	A,B < C,D
3% desaturation index (events/h)	2.2 ± 2.6±	4.6 ± 3.6	18.2 ± 14.1	15.3 ± 13.7	14.5	<0.001	A,B < C,D

Mean O ₂ saturation (%)	95.2 ± 1.0	95.1 ± 1.2	93.9 ± 1.5	93.4 ± 1.1	8.0	<0.001	A,B > C,D
Minimal O ₂ saturation (%)	89.0 ± 2.9	86.4 ± 4.2	83.6 ± 5.6	83.3 ± 5.9	6.3	<0.001	A > C,D
Micro-arousal index (events/h)	9.4 ± 4.0	11.9 ± 4.7	23.2 ± 11.4	20.0 ± 11.1	12.8	<0.001	A,B < C,D
Total sleep time (min)	380.2 ± 49.5	377.6 ± 62.7	358.7 ± 58.2	388.4 ± 40.4	0.7	0.5	
WASO (min)	85.0 ± 46.1	77.9 ± 44.8	82.7 ± 51.3	87.0 ± 44.3	0.1	0.9	
Sleep efficiency (%)	80.0 ± 9.7	80.1 ± 10.6	77.6 ± 11.8	80.7 ± 8.7	0.1	0.9	
N1 (min)	48.6 ± 30.3	63.2 ± 22.2	93.2 ± 49.9	102.3 ± 49.7	8.1	<0.001	A,B < C,D
N2 (min)	223.9 ± 42.3	221.9 ± 48.9	178.1 ± 63.3	203.2 ± 48.7	2.7	0.05	
N3 (min)	41.7 ± 38.1	29.9 ± 34.25	28.7 ± 30.1	27.7 ± 21.5	0.6	0.06	
REM sleep (min)	65.7 ± 20.4	62.5 ± 22.2	50.6 ± 20.5	55.3 ± 17.9	1.8	0.1	

Definitions of abbreviations: MoCA: Montreal Cognitive Assessment; WASO: Wake after sleep onset; REM: rapid-eye movement.

Results for continuous variables are reported as means ± standard deviation. Controls: AHI<5, Mild OSA: AHI≥ 5 to <15, Moderate-to-severe OSA: ≥ 15 to <30. One participant included in the sample with missing oxygen saturation values

Table 2. Significant moderation analyses for predicting GM changes for regions of interest in non-treated participants

	Independent variables	R ²	Unstandardized B (95% CI)	p values
A- AHI				
Hippocampi	Whole model	0.2		0.04
	Sex		-0.4 (-1.3-0.5)	0.40
	Age		0.1 (-0.03-0.3)	0.17
	TIV		-0.002 (-0.005-0.002)	0.34
	Log(AHI)		9.30(2.4-16.2)	0.009
	Age x log(AHI)		-0.1 (-0.2- -0.03)	0.01
	<i>Conditional effects</i>			
	-1 SD (61 years old)		1.3 (0.3-2.4)	0.02
	Mean (69 years old)		0.3 (-0.6-1.1)	0.5
	+1 SD (77 years old)		-0.8 (-2.0-0.5)	0.2
B- ODI				
Entorhinal cortex	Whole model	0.2		0.03
	Sex		0.10 (-1.46-1.6)	0.9
	Age		0.17 (0.03-0.32)	0.02
	TIV		0.0001 (-0.006-0.006)	0.1
	Log(ODI)		20.94 (9.15-32.73)	0.001
	Age x log(ODI)		-0.30 (-0.47- -0.13)	0.001
	<i>Conditional effects</i>			
	-1 SD (61 years old)		1.7 (0.6-2.7)	0.001
	Mean (69 years old)		0.1 (-0.7-0.9)	0.5

		+1 SD (77 years old)	-1.4 (-2.5- -0.2)	0.02
Hippocampi	Whole model	0.3		0.001
	Sex		-0.35 (-1.21-0.51)	0.42
	Age		0.09 (0.008-0.17)	0.03
	TIV		-0.001 (-0.004-0.002)	0.51
	Log(ODI)		13.72 (7.20-20.24)	0.0001
	Age x log(ODI)		-0.20 (-0.29- -0.10)	0.0001
	<i>Conditional effects</i>			
		-1 SD (61 years old)	2.5 (0.7-4.4)	0.009
	Mean (69 years old)		0.2 (-1.3-1.6)	0.8
		+1 SD (77 years old)	-2.2 (-4.2- -0.7)	0.04
Parahippocampal cortex	Whole model	0.2		0.02
	Sex		-0.39 (-1.31-0.53)	0.40
	Age		0.08 (-0.008-0.16)	0.08
	TIV		-0.002 (-0.005-0.002)	0.29
	Log(ODI)		11.32 (4.35-18.28)	0.002
	Age x log(ODI)		-0.16 (-0.27- -0.06)	0.002
	<i>Conditional effects</i>			
		-1 SD (61 years old)	1.2 (0.1-2.3)	0.04
	Mean (69 years old)		-0.1 (-1.0-0.7)	0.8

+1 SD (77 years old)

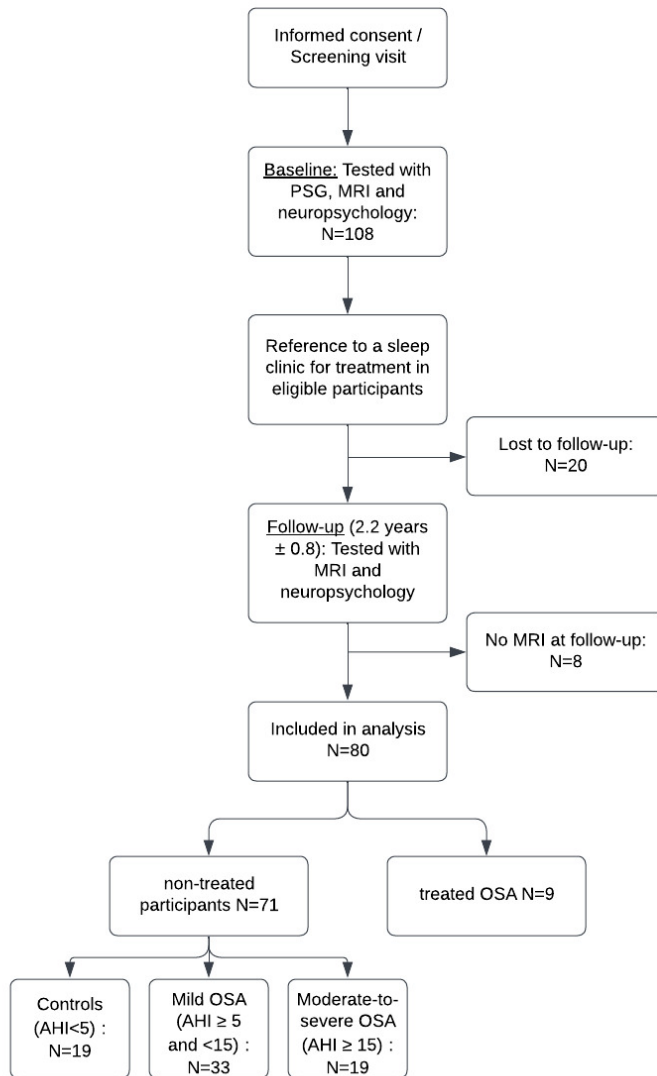
-1.4 (-2.6- -0.2)

0.03

Legend: AHI= Apnea-hypopnea index; ODI= Oxygen Desaturation Index; SD= standard deviation;

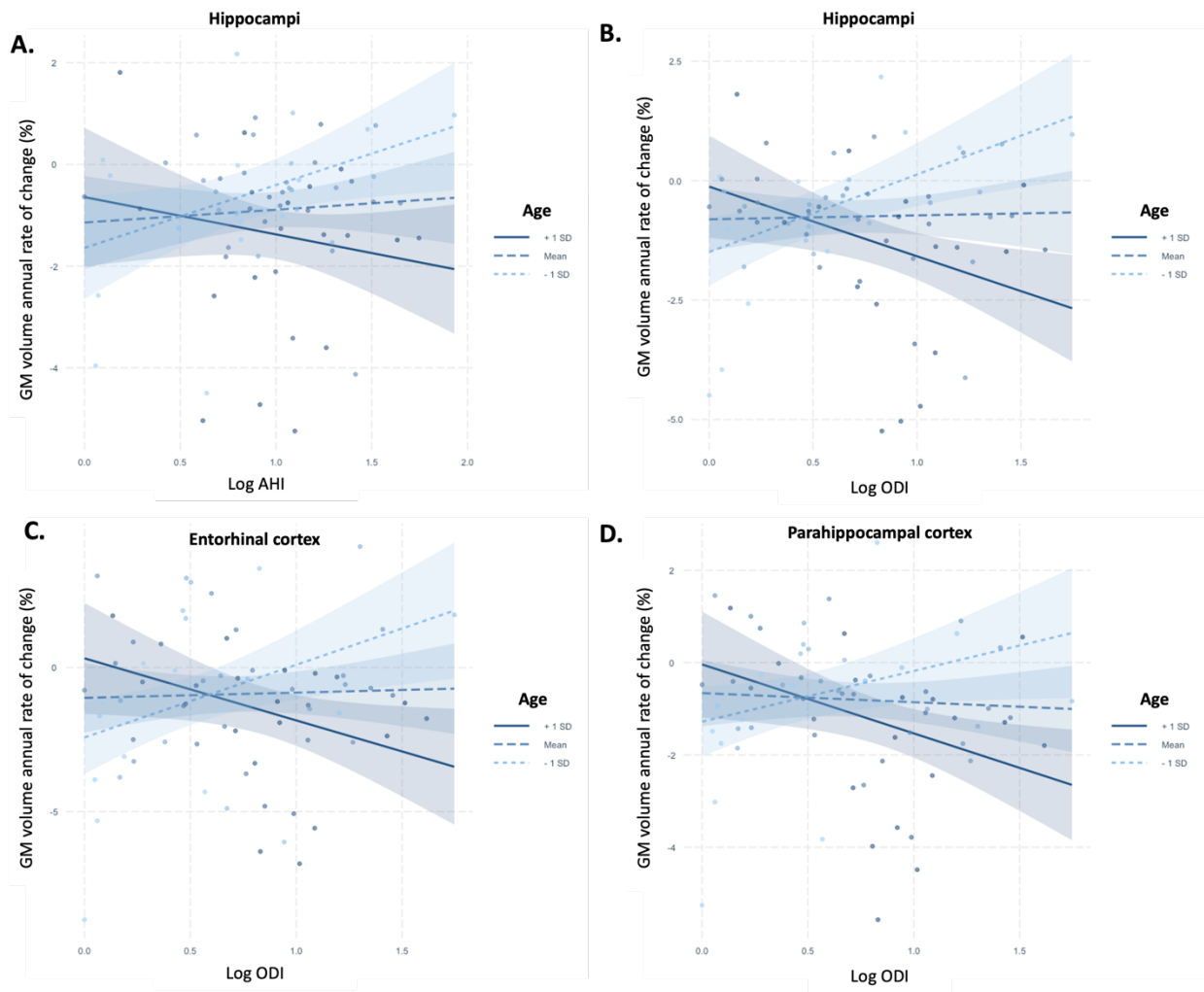
GM= gray matter

Figure 1. Study participant flow chart.



Legend: PSG= Polysomnography; MRI= Magnetic resonance imaging; OSA= Obstructive sleep apnea.

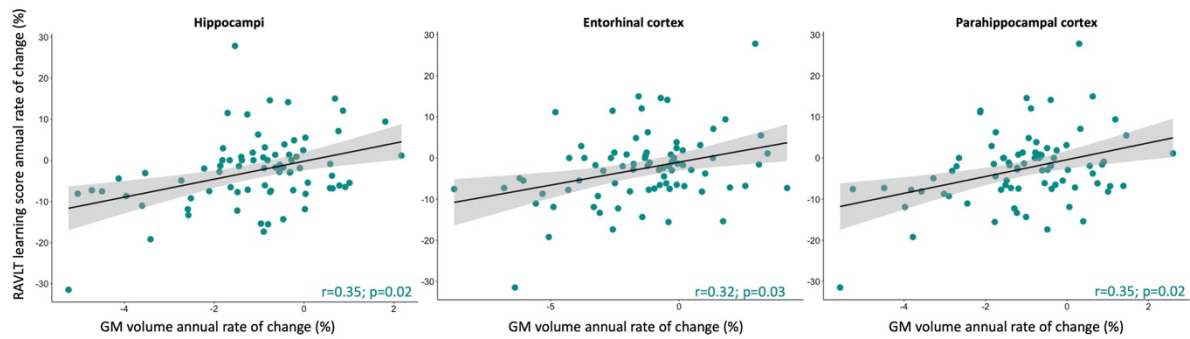
Figure 2. Significant associations between the baseline OSA severity markers and GM changes among non-treated participants, moderated by age.



Legend: Associations between OSA severity markers and GM volume longitudinal changes in non-treated participants based on the moderation analysis conditional effects (-1SD = 61 yo; mean=69 yo; +1SD=77 yo). A) B) Bilateral hippocampal longitudinal GM volume changes; C) Bilateral

entorhinal cortex longitudinal GM volume changes D) Bilateral parahippocampal cortex longitudinal GM volume changes. Covariates included in the multiple linear regressions were sex and TIV. AHI= Apnea-Hypopnea Index; GM= Gray matter; ODI = Oxygen Desaturation Index; yo = year old; SD= standard deviation

Figure 3. Significant associations between GM longitudinal changes and RAVLT scores



Legend: Association between longitudinal changes in cognitive scores on the RAVLT and longitudinal changes on medial temporal lobe bilateral subregional volume. Covariates included in the multiple linear regressions were sex, age, education, and TIV. RAVLT= Rey Auditory Verbal Learning Test; GM = gray matter

Supplementary material

Participants

As part of a protocol on sleep apnea and mild cognitive impairment (MCI), 44 participants were recruited between 2012 and 2015 at the *Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal*, Montreal, Canada. 36 participants were recruited for a multicentric project on MCI from three sites (Montréal, Sherbrooke and Québec city) between 2018 and 2019. Participants were recruited from newspaper advertisements, through sleep or memory clinics or through previous research protocols.

Polysomnography

The in-laboratory video-polysomnography at baseline included an electroencephalography montage of at least 16 electrodes placed on the scalped based on the 10-20 system, with mastoid references. Recording also included an electrooculogram, an electrocardiogram and an electromyogram on the legs and the chin. Respiratory variables and oxygen saturation were recorded using an oronasal canula and thermistors, a pulse oximeter and a thoraco-abdominal gauge. 52 participants underwent a polysomnographic recording using a Grass system with a bandpass of 0.3-100Hz. Signal was digitized using Harmonie software with a sampling rate of 256Hz. The remaining 28 participants were recorded using a Natus system (Brain Monitor, Trex and Embla NDx), with a bandpass of 0.3HZ-200Hz. The signal was digitized at a sampling rate of 512 Hz. Following the guidelines of the American Academy of Sleep Medicine (Berry et al., 2012), sleep and respiratory events scoring was done by an experienced sleep technologist. Apneas were defined as a reduction of airflow of $\geq 90\%$ for at least 10 seconds and hypopneas as a diminution of airflow of $\geq 30\%$ for at least 10 seconds, ending with an arousal or an oxygen desaturation \geq

3% (Berry et al., 2012). The apnea-hypopnea index (AHI) corresponds to the average number of apneas or hypopneas per sleep hour. The oxygen desaturation index (ODI), is a marker of intermittent hypoxemia and is calculated as the number of desaturation episodes (defined as a decrease in oxygen saturation of at least 3%), lasting at least 10 seconds per hour of sleep. One participant included in the sample did not have information regarding oxygen saturation. Finally, the micro-arousal index, is a marker of sleep fragmentation and is defined as the average number of arousals per hour of sleep.

CPAP treatment

Following the referral to a sleep clinic for eligible participants, a follow-up was made regarding the use or absence of CPAP treatment. We used either the information provided by the CPAP device, or the information declared by the participants during a phone interview. We considered that participants were adherent to treatment if they used the CPAP at least four hours per night, four nights a week. A total of 9 participants were adherent to the treatment for a period of at least 8 months between the baseline and the follow-up. Three additional participants started CPAP therapy between the baseline and the follow-up, but failed to meet the compliance criteria and were therefore considered non-treated. Indeed, one participant tried using the CPAP for about five months (<4 hours per night) and ceased its utilization completely approximately one month and a half before the follow-up. Another participant tried the CPAP but failed to wear it at least 4 hours per night between the baseline and the follow-up. Finally, the last participant was using the CPAP in a sporadic manner (less than 4 nights a week).

Neuropsychological assessment and questionnaires

Participants underwent a complete neuropsychological assessment at baseline, which included tests evaluating various cognitive functions. At the follow-up, participants came back for a second neuropsychological evaluation, which included the same tests as the baseline. However, specific tests used varied between cohorts. Therefore, we investigated cognitive decline using an episodic memory task that was used in both cohorts, namely the Rey Auditory Verbal Learning test. We calculated a annual rate of change in raw scores for: 1) learning score, trials 1-5; 2) immediate recall score; 3) delayed recall score.

Regarding questionnaires, the Epworth Sleepiness Scale was administered to participants to estimate daytime sleepiness. Questionnaires assessing depressive and anxiety symptoms varied between cohorts, and therefore we dichotomized these variables. We used a validated cut-off of ≥ 14 on the Beck Depression Inventory II (Beck et al., 1996); or ≥ 5 on the Geriatric Depression Scale (Yesavage et al., 1982), to determine the presence of significant depressive symptoms. In addition, to underline the presence of anxiety symptoms, we used a validated cut-off of ≥ 8 on the Beck Anxiety Inventory (Beck et al., 1988); or ≥ 8 on the Geriatric Anxiety Scale (Johnco et al., 2015; Pachana & Byrne, 2012).

Participants were identified as presenting MCI using the baseline neuropsychological results when they presented with either: 1) at least two Z-scores ≤ -1.5 standard deviations from the mean in one cognitive domain, or 2) with a Montreal Cognitive Assessment score < 26 with one Z-score ≤ -1.5 standard deviation in at least two different cognitive domains (see supplementary Table 1 for the list of tests). Using these criteria, 29 participants presented with an MCI.

Table S1. Neuropsychological measures per cognitive domain at baseline and number of participants per test included in the final sample.

Cognitive domains	Tests used for MCI diagnosis	Complementary tests
Memory and learning	Rey Auditory Verbal Learning Test; Logical Memory Stories (WMS-III, n=36 or Rouleau version, n=44); Brief Visual Memory Test Revised (n=44) or the Rey Complex Figure Test (immediate and delayed recall, n=36)	
Attention and executive functions	D-KEFS Stroop test, n=80; Trail Making Test (A; B minus A, n=80); Coding (WAIS-III, n=44 or WAIS-IV, n=36)	Conners Continuous Performance Test -3 (n=43), Digit Span Forward and Backwards N=44), Mesulam symbol cancellation task (n=43), Tower of London (n=43) and Verbal fluency (letters, n=44).
Visuospatial	Rey Complex Figure Test (copy, n=80)	Blocks design (WAIS-III, n=37), the Benton Judgement of Line Orientation (n=44)
Language	Boston Naming Test (30 items version, n=80), Animal Fluency (n=80)	Vocabulary (WAIS-III, n=44), Verbal Fluency (letters, n=44)

Definitions of abbreviations: WAIS-III = Wechsler Adult Intelligence Scale-III; WMS-III = Wechsler Memory Scale-III

MRI acquisition and processing

MRI acquisitions, which included 3D T1-weighted images, were acquired between 2012 and 2023. All participants were tested twice (at the baseline and at the follow-up) with the same 3 Tesla scanner, but scanners varied between sites. 44 participants were scanned with a 3T Siemens Magnetom Trio Tim scanner at the Functional Neuroimaging Unit of the Montreal Geriatric University Institute. A 3D T1-weighted Turbo Flash multi-echo Magnetization-prepared rapid gradient-echo was acquired with the following parameters: repetition time = 2530 ms; root mean

square of four echo times = 1.64 ms, 3.50 ms, 5.36 ms, 7.22 ms; inversion time = 1200 ms; matrix size = 256×256 ; field of view = 256×256 mm; voxel size = 1.0 mm isotropic; flip angle = 7° ; and 176 sagittal orientations. For the multicenter study, MRI scans were performed using established guidelines from the Canadian Consortium on Neurodegeneration in Aging (Potvin et al., 2019), which aimed at minimizing the impact of using different scanners by harmonizing acquisition in the context of multicentric studies. In Montreal, 21 participants were tested with the upgraded 3T Siemens Prisma Fit scanner. A 3D T1-weighted sequence was acquired with the following parameters: repetition time = 2300 ms; echo time = 2.98 ms; inversion time = 900 ms; matrix size = 256×256 ; field of view = 256×256 mm; voxel size = 1.0 mm isotropic; flip angle = 8° ; and 192 sagittal orientations. In Quebec City, 5 participants were scanned at the CERVO Brain Research Centre using a 3T Philips Achieva dStream scanner. A 3D T1-weighted sequence was acquired using the following parameters: repetition time = 7.3 ms; echo time = 3.3 ms; inversion time = 945 ms; matrix size = 256×256 ; field of view = 256×256 mm; voxel size = 1.0 mm isotropic; flip angle = 9° ; and 180 sagittal orientations. In Sherbrooke, 10 participants were scanned at the University Institute of Geriatrics of Sherbrooke with a 3T Ingenia Philips using the following parameters for the 3D T1-weighted sequence: repetition time = 7.1 ms; echo time = 3.2 ms; inversion time: 944.55ms; matrix size = 256×256 ; field of view = 256×256 mm; voxel size = 1.0 mm isotropic; flip angle = 9° ; and 192 sagittal orientation.

T1-weighted images were preprocessed using the Computational Anatomy Toolbox version 12.8 (CAT12, Jena University Hospital, Germany, www.neuro.uni-jena.de/cat/index.html), for SPM 12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), under MATLAB R2018B (MathWorks, Natick, MA, USA; <https://www.mathworks.com>). First, tissue segmentation was performed on structural images (gray matter, white matter and

cerebrospinal fluid), with bias correction for intensity non-uniformity. Using an implemented algorithm for diffeomorphic image registration (DARTEL), the segmented images were non-linearly transformed, and spatial registration to a reference template from the Montreal Neurological Institute (MNI) was performed. The total intracranial volume (TIV) was calculated using the TIV estimation module implemented in CAT12. Using the Neuromorphometrics probabilistic atlas, volume was extracted bilaterally for all our regions of interest (ROI): hippocampus, entorhinal cortex, and parahippocampal cortex.

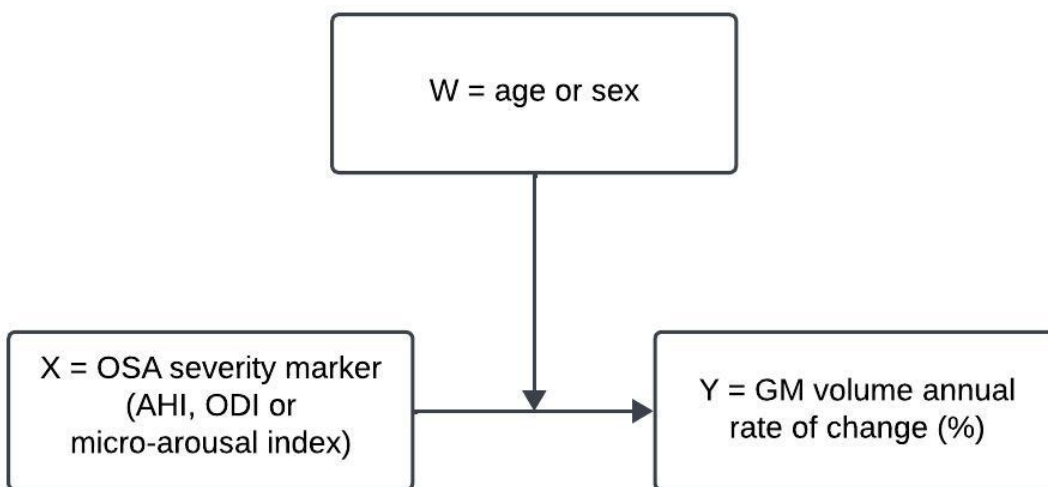
To calculate the GM volume annual rate of change, we subtracted the GM volume at baseline from the GM volume at follow-up, then divided the difference by the GM volume at baseline, which was then multiplied by 100 to obtain a percentage. We then divided the obtained percentage by the delay between the baseline and follow-up (expressed in days), then multiplied by the approximate number of days in a year. This allowed to obtain an annual volume change rate, expressed in percentage.

Statistical analyses

To perform the moderation analyses, Hayes' SPSS Process macro version 4.2 was used. We selected the Model 1 multiple regression. The independent variable (X) corresponded to the OSA severity markers (either the log-transformed AHI, ODI or micro-arousal index). The dependant variable (Y) was the GM volume annual rate of change expressed in percentage for our regions of interest (hippocampi, entorhinal cortex or parahippocampal cortex). The moderating variable (W) entered in the model was either age or sex. For continuous moderating variables (namely age in the present study), we selected conditioning values at -1 Standard Deviation, Mean, +1 Standard

Deviation. We also selected Johnson-Neyman output for the models in which age is selected as a moderator (continuous variable). Additionally, we entered our covariates in the model: total intracranial and age or sex depending on the moderating variable included in the model.

Figure S1. Simplified conceptual representation of the moderation model.



Supplementary results

Table S2. Results of multiple linear regression analysis between OSA severity markers and GM volume longitudinal changes in all non-treated participants

	Unstandardized β coefficient	<i>p</i> values
C- AHI		
Hippocampi	0.5	0.97
Entorhinal cortex	0.7	0.97
Parahippocampal cortex	0.2	0.97
D- ODI		
Hippocampi	0.3	0.97
Entorhinal cortex	0.5	0.97
Parahippocampal cortex	0.05	0.97
E- Arousal index		
Hippocampi	0.03	0.97
Entorhinal cortex	0.5	0.97
Parahippocampal cortex	-0.5	0.97

Legend: AHI= Apnea-hypopnea index; ODI= Oxygen Desaturation Index; SD= standard deviation; GM= gray matter

Table S3. Additional conditional effect of log AHI at values of the moderator (age) using the Johnson-Neyman method

	Hippocampi	
Age	Unstandardized B (95% CI)	<i>P</i>
56.0	2.0 (0.5-3.4)	0.009
57.4	1.8 (0.4-3.1)	0.01
58.9	1.6 (0.4-2.8)	0.01
60.3	1.4 (0.3-2.5)	0.02
61.8	1.2 (0.2-2.3)	0.02
63.2	1.0 (0.1-2.0)	0.04
63.9	0.9 (0.0-1.9)	0.05
64.7	0.8 (-0.1-1.8)	0.07
66.1	0.6 (-0.2-1.5)	0.14
67.6	0.5 (-0.4-1.3)	0.29
69.0	0.3 (-0.6-1.1)	0.54
70.5	0.1 (-0.8-1.0)	0.85
71.9	-0.1 (-1.1-0.9)	0.83
73.4	-0.3 (-1.3-0.7)	0.57
74.8	-0.5 (-1.6-0.6)	0.39
76.3	-0.7 (-1.9-0.6)	0.28
77.7	-0.9 (-2.2-0.5)	0.20
79.2	-1.0 (-2.5-0.4)	0.15
80.6	-1.2 (-2.8-0.3)	0.12
82.1	-1.4 (-3.1-0.3)	0.10
83.5	-1.6 (-3.4-0.2)	0.08
85.0	-1.8 (-3.8-0.1)	0.07

Table S4. Additional conditional effect of log ODI at values of the moderator (age) using the Johnson-Neyman method

Age	Hippocampi		Entorhinal cortex		Parahippocampal cortex	
	Unstandardized B (95% CI)	P	Unstandardized B (95% CI)	P	Unstandardized B (95% CI)	P
56.0	2.7 (1.3-4.1)	0.0002	4.1 (1.6-6.7)	0.002	2.1 (0.6-3.6)	0.008
57.5	2.4 (1.1-3.7)	0.0004	3.7 (1.4-6.0)	0.002	1.8 (0.4-3.2)	0.01
59.0	2.1 (0.9-3.3)	0.0006	3.2 (1.1-5.4)	0.004	1.6 (0.3-2.8)	0.02
60.6	1.8 (0.7-2.9)	0.001	2.8 (0.8-4.7)	0.006	1.3 (0.2-2.5)	0.03
62.1	1.5 (0.5-2.5)	0.003	2.3 (0.5-4.1)	0.01	1.1 (0.0-2.1)	0.05
63.6	1.2 (0.3-2.1)	0.008	1.9 (0.2-3.5)	0.03	1.0 (0-2.1)	0.05
65.2	0.9 (0.09-1.8)	0.03	1.6 (0.0-3.1)	0.05	0.8 (-0.2-1.8)	0.1
65.7	0.8 (0.0-1.7)	0.05	1.4 (-0.1-2.9)	0.1	0.5 (-0.3-1.5)	0.23
66.7	0.6 (-0.2-1.4)	0.1	0.9 (-0.5-2.4)	0.2	0.3 (-0.6-1.2)	0.5
68.2	0.3 (-0.5-1.1)	0.4	0.5 (-0.9-1.9)	0.5	0.0 (-0.8-0.9)	0.9
69.7	0.0 (-0.8-0.8)	0.9	0.0 (-1.4-1.5)	0.1	-0.2 (-1.1-0.7)	0.6
71.3	-0.2 (-1.1-0.6)	0.5	-0.4 (-2.0-1.1)	0.6	-0.4 (-1.4-0.4)	0.3
72.8	-0.6 (-1.5-0.3)	0.2	-0.9 (-2.5-0.8)	0.3	-0.7 (-1.7-0.3)	0.1
74.3	-0.9 (-1.8-0.1)	0.09	-1.3 (-3.1-0.4)	0.1	-1.0 (-2.0-0.1)	0.07
75.2	-1.0 (-2.1-0.0)	0.05	-1.8 (-3.7-0.1)	0.07	-1.1 (-2.2-0.0)	0.05
75.8	-1.1 (-2.2- -0.1)	0.03	-2.0 (-4.1-0.0)	0.05	-1.2 (-2.4- -0.1)	0.04
77.4	-1.4 (-2.6- -0.3)	0.02	-2.3 (-4.4- -0.1)	0.04	-1.5 (-2.7- -0.2)	0.02
78.9	-1.8 (-3.0- -0.5)	0.008	-2.7 (-5.0- -0.4)	0.02	-1.7 (-3.1- -0.3)	0.01
80.4	-2.0 (0.3- -0.6)	0.005	-3.2 (-5.7- -0.6)	0.01	-2.0 (-3.5- -0.5)	0.01
81.9	-2.3 (-3.9- -0.8)	0.003	-3.6 (-6.4- -0.9)	0.01	-2.2 (-3.8- -0.6)	0.008
83.5	-2.6 (-4.3- -1.0)	0.002	-4.1 (-7.1- -1.1)	0.008	-2.5 (-4.2- -0.7)	0.007
85.0	-2.9 (-4.7- -1.1)	0.001	-4.5 (-7.8- -1.3)	0.006	-2.7 (-4.6- -0.8)	0.006

Table S5. Complete table of moderation analyses for predicting GM changes for regions of interest in non-treated participants, with age as the moderating variable.

	Independent variables	R ²	Unstandardized B (95% CI)	p values	
Age					
A- AHI					
Entorhinal cortex	Whole model	0.1		0.09	
	Sex		0.02 (-1.5-1.5)	0.9	
	Age		0.2 (0.02-0.4)	0.03	
	TIV		-0.002 (-0.005-0.002)	0.7	
	Log(AHI)		18.1 (6.2-30.1)	0.003	
	Age x log(AHI)		-0.3 (-0.4- -0.1)	0.004	
	<i>Conditional effects</i>				
	-1 SD (61 years old)		2.3 (0.4-4.2)	0.02	
	Mean (69 years old)		0.3 (-1.2-1.8)	0.7	
	+1 SD (77 years old)		-0.8 (-4.0- 0.5)	0.1	
Hippocampi	Whole model	0.2		0.04	
	Sex		-0.4 (-1.3-0.5)	0.4	
	Age		0.1 (-0.03-0.3)	0.2	
	TIV		-0.002 (-0.005-0.002)	0.3	
	Log(AHI)		9.3 (2.4-16.2)	0.009	
	Age x log(AHI)		-0.1 (-0.2- -0.03)	0.01	
	<i>Conditional effects</i>				
	-1 SD (61 years old)		1.3 (0.2-2.4)	0.02	
	Mean (69 years old)		0.3 (-0.6-1.1)	0.5	
	+1 SD (77 years old)		-0.8 (-2.0- 0.5)	0.2	

Parahippocampal cortex	Whole model	0.1	0.2
	Sex	-0.4 (-1.4-0.5)	0.3
	Age	0.05 (-0.05-0.2)	0.3
	TIV	-0.002 (-0.005-0.002)	0.2
	Log(AHI)	7.3 (0.1-14.2)	0.05
	Age x log(AHI)	-0.1 (-0.2- 0.001)	0.05
B- ODI			
Entorhinal cortex	Whole model	0.2	0.03
	Sex	0.10 (-1.46-1.6)	0.9
	Age	0.17 (0.03-0.32)	0.02
	TIV	0.0001 (-0.006-0.006)	0.1
	Log(ODI)	20.94 (9.15-32.73)	0.001
	Age x log(ODI)	-0.30 (-0.47- -0.13)	0.001
	<i>Conditional effects</i>		
	-1 SD (61 years old)	1.7 (0.6-2.7)	0.001
	Mean (69 years old)	0.1 (-0.7-0.9)	0.5
	+1 SD (77 years old)	-1.4 (-2.5- -0.2)	0.02
Hippocampi	Whole model	0.3	0.001
	Sex	-0.35 (-1.21-0.51)	0.4
	Age	0.09 (0.008-0.17)	0.03
	TIV	-0.001 (-0.004-0.002)	0.5
	Log(ODI)	13.72 (7.20-20.24)	0.0001
	Age x log(ODI)	-0.20 (-0.29- -0.10)	0.0001
	<i>Conditional effects</i>		
	-1 SD (61 years old)	2.5 (0.7-4.4)	0.009

	Mean (69 years old)	0.2 (-1.3-1.6)	0.8
	+1 SD (77 years old)	-2.2 (-4.2- -0.7)	0.04
Parahippocampal cortex	Whole model	0.2	0.02
	Sex	-0.39 (-1.31-0.53)	0.4
	Age	0.08 (-0.008-0.16)	0.1
	TIV	-0.002 (-0.005-0.002)	0.3
	Log(ODI)	11.32 (4.35-18.28)	0.002
	Age x log(ODI)	-0.16 (-0.27- -0.06)	0.002
	<i>Conditional effects</i>		
	-1 SD (61 years old)	1.2 (0.1-2.3)	0.04
	Mean (69 years old)	-0.1 (-1.0-0.7)	0.8
	+1 SD (77 years old)	-1.4 (-2.6- -0.2)	0.03
<hr/>			
C- Arousal index			
<hr/>			
Entorhinal cortex	Whole model	0.02	0.9
	Sex	0.1 (-1.6-1.8)	0.9
	Age	0.1 (-0.2-0.5)	0.5
	TIV	0.003 (-0.006-0.007)	0.1
	Log(arousal index)	10.6 (-13.7-35.0)	0.4
	Age x log (arousal index)	-0.1 (-0.5-0.2)	0.4
Hippocampi	Whole model	0.06	0.6
	Sex	-0.4 (-1.3-0.6)	0.4
	Age	0.04 (-0.3-0.2)	0.7
	TIV	-0.001 (-0.005-0.003)	0.6
<hr/>			

	Log(arousal index)	-0.2 (-14.1-13.8)	0.9
	Age x log (arousal index)	0.003 (-0.2- 0.2)	0.9
Parahippocampal cortex	Whole model	0.07	0.4
	Sex	-0.5 (-1.4-0.5)	0.3
	Age	-0.1 (-0.4-0.1)	0.2
	TIV	-0.002 (-0.005-0.002)	0.3
	Log(arousal index)	-7.8 (-21.9-6.3)	0.3
	Age x log (arousal index)	0.1 (-0.09- 0.3)	0.3

Legend: AHI= Apnea-hypopnea index; ODI= Oxygen Desaturation Index; SD= standard deviation; GM= gray matter

Table S6. Complete table of moderation analyses for predicting GM changes for regions of interest in non-treated participants, with sex as the moderating variable.

	Independent variables	R ²	Unstandardized B (95% CI)	p values
Sex				
A- AHI				
Entorhinal cortex	Whole model	0.03		0.9
	Sex		1.4 (-2.0-4.8)	0.9
	Age		-0.03 (-0.1-0.06)	0.5
	TIV		-0.0005 (-0.007-0.006)	0.9
	Log(AHI)		2.6 (-2.1-7.3)	0.3
	Sex x log(AHI)		-1.5 (-4.8- 1.8)	0.4
Hippocampi	Whole model	0.09		0.3
	Sex		-0.4(-1.4-2.5)	0.6
	Age		-0.04 (-0.09-0.007)	0.09
	TIV		-0.001 (-0.005-0.002)	0.4
	Log(AHI)		1.8 (-0.9-4.4)	0.2
	Sex x log(AHI)		-1.0 (-2.9- -0.9)	0.3
Parahippocampal cortex	Whole model	0.1		0.2
	Sex		-0.4 (-1.4-0.5)	0.3
	Age		-0.04 (-0.09-0.01)	0.1
	TIV		-0.002 (-0.006-0.002)	0.3
	Log(AHI)		0.4 (-2.4-3.1)	0.8
	Sex x log(AHI)		-0.09 (-2.1- 1.9)	0.9
B- ODI				
Entorhinal cortex	Whole model	0.03		0.9
	Sex		1.2 (-1.4-3.9)	0.4

	Age		-0.03 (-0.1-0.06)	0.5
	TIV		-0.001 (-0.007-0.006)	0.8
	Log(ODI)		2.9 (-1.6-7.4)	0.2
	Sex x log(ODI)		-1.8 (-5.0- 1.3)	0.25
Hippocampi	Whole model	0.1		0.15
	Sex		0.8 (-0.7-2.3)	0.3
	Age		-0.04 (-0.09-0.01)	0.1
	TIV		-0.002 (-0.006-0.002)	0.3
	Log(ODI)		2.7 (0.2-5.2)	0.04
	Sex x log(ODI)		-1.7 (-3.5-0.01)	0.05
Parahippocampal cortex	Whole model	0.1		0.5
	Sex		0.2 (-1.3-1.8)	0.8
	Age		-0.03 (-0.09-0.02)	0.2
	TIV		-0.002 (-0.006-0.001)	0.2
	Log(ODI)		1.4 (-1.2-4.0)	0.3
	Sex x log(ODI)		-1.0 (-2.8- 0.8)	0.3
<hr/>				
C- Arousal index				
<hr/>				
Entorhinal cortex	Whole model	0.01		0.9
	Sex		1.4 (-4.2-7.1)	0.9
	Age		-0.02 (-0.1-0.06)	0.5
	TIV		0.001 (-0.006-0.007)	0.9
	Log(arousal index)		2.4 (-5.5-10.3)	0.5
	Sex x log (arousal index)		-1.3 (-6.3-3.8)	0.6
Hippocampi	Whole model	0.06		0.5
	Sex		-0.6 (-3.8-2.6)	0.7
	Age		-0.04 (-0.1-0.01)	0.1
	TIV		-0.001 (-0.005-0.003)	0.6

	Log(arousal index)	-0.3 (-4.8-4.2)	0.9
	Sex x log (arousal index)	0.2 (-2.7- 3.1)	0.9
Parahippocampal cortex	Whole model	0.07	0.4
	Sex	-2.0 (-5.3-1.2)	0.2
	Age	-0.04 (-0.09-0.01)	0.2
	TIV	-0.002 (-0.005-0.002)	0.3
	Log(arousal index)	-2.7 (-7.2-1.9)	0.2
	Sex x log (arousal index)	1.5 (-1.4- 4.4)	0.3

Legend: AHI= Apnea-hypopnea index; ODI= Oxygen Desaturation Index; SD= standard deviation; GM= gray matter

References

1. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM, Medicine AAoS. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 597-619.
2. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck depression inventory -II. San Antonio, Texas: The Psychological Corporation; 1996.
3. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research* 1982; 17: 37-49.
4. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology* 1988; 56: 893-897.
5. Johnco C, Knight A, Tadic D, Wuthrich VM. Psychometric properties of the Geriatric Anxiety Inventory (GAI) and its short-form (GAI-SF) in a clinical and non-clinical sample of older adults. *Int Psychogeriatr* 2015; 27: 1089-1097.
6. Pachana NA, Byrne GJ. The Geriatric Anxiety Inventory: international use and future directions. *Australian Psychologist* 2012; 47: 33-38.
7. Potvin O, Chouinard I, Dieumegarde L, Bartha R, Bellec P, Collins DL, Descoteaux M, Hoge R, Ramirez J, Scott CJM, Smith EE, Strother SC, Black SE, Duchesne S. The Canadian Dementia Imaging Protocol: Harmonization validity for morphometry measurements. *Neuroimage Clin* 2019; 24: 101943.

Chapitre 5: Discussion générale

5.1 Résumé des principales conclusions des études

L'objectif général de cette thèse était de mieux comprendre comment la sévérité de l'AOS est associée avec la structure du cerveau chez des personnes de plus de 55 ans. L'article 1 a permis d'observer que certaines variables caractéristiques des participants pouvaient modifier la relation entre l'AOS et le volume de la substance grise de sous-régions du lobe temporal médian (cortex entorhinal et hippocampe). En effet, nous avons observé que les marqueurs de sévérité de l'AOS, en particulier l'hypoxémie, étaient associés à un plus grand volume de substance grise dans ces sous-régions, mais seulement chez les femmes, les participants plus âgés et ceux présentant un TCLa. De plus, le fait d'apporter une correction pour la portion d'eau libre aux volumes des régions d'intérêt (une mesure apportant une estimation de l'œdème cérébral extracellulaire) a diminué la force des associations et les a rendues non significatives. Ceci suggère que l'œdème cérébral pourrait potentiellement expliquer les augmentations de volume observées chez les apnéiques.

Pour l'article 2, nous nous sommes questionnés sur les liens entre l'AOS et les changements de la substance grise cérébrale à plus long terme. Notre hypothèse adhérait à celle du modèle biphasique, selon laquelle nous observerions une atrophie au fil du temps chez nos participants avec une AOS non traitée. De manière similaire à l'article 1, nous nous attendions également à ce que les caractéristiques des participants (âge et sexe) modèrent les associations entre l'AOS et la substance grise cérébrale. De fait, nous avons observé que les marqueurs de sévérité de l'AOS n'étaient pas associés aux changements de volume de substance grise de nos régions d'intérêt sur une période d'environ deux ans chez nos participants non traités. Cependant, des analyses de modération ont permis de mettre en lumière des interactions entre les marqueurs de sévérité de l'AOS (IAH et ODI) et l'âge des participants. En effet, des augmentations de volume au fil du temps étaient notées chez les participants plus jeunes (<65 ans) avec une plus grande sévérité d'AOS. Les participants plus âgés (>74 ans) présentant une AOS plus sévère affichaient quant à eux des diminutions de volumes de manière longitudinale. Notre étude suggère que des sous-groupes de participants peuvent présenter une réponse différente à l'AOS. Ces résultats supportent

l'hypothèse biphasique, soit la présence d'augmentations de volume de substance grise initiale chez les adultes d'âge moyen, suivie d'une diminution de volume au fil du temps à mesure que les gens vieillissent et que des processus de neurodégénérescence s'installent.

5.2 Principales contributions de la thèse

Cette thèse permet d'avancer les connaissances sur les associations entre l'AOS et la structure cérébrale chez une population vieillissante. Les résultats des études transversales précédentes sur les liens entre AOS et la substance grise cérébrale chez l'adulte ont permis de mettre en lumière la présence d'atrophie, ainsi que de l'hypertrophie dans diverses régions cérébrales. Ceci a mené au modèle biphasique de l'AOS présentée dans la revue de la littérature au chapitre 2, qui demeure cependant hypothétique. Dans l'article 2 (longitudinal), nous avons été en mesure de démontrer la présence de ces deux processus dans un même échantillon en fonction de l'âge des participants. En effet, chez nos participants non traités plus jeunes avec une sévérité d'AOS plus importante, nous observions des augmentations de volume, alors que des diminutions de volumes dans le temps étaient notées chez nos participants plus âgés.

L'une des contributions importantes de cette thèse est qu'elle a mis en lumière l'importance de s'attarder aux caractéristiques démographiques des participants. En effet, ceci pourrait éventuellement permettre de mieux prédire comment l'AOS peut être associée aux structures du cerveau et aux risques de neurodégénérescence. Cette thèse pourra contribuer au développement d'une approche médicale plus personnalisée, qui évalue les risques de démence en tenant compte des caractéristiques démographiques et cliniques individuelles. Ceci est particulièrement nécessaire, étant donné qu'il existe des biais importants concernant les populations étudiées dans plusieurs domaines de la science. Historiquement, les hommes blancs ont été plus étudiés dans le domaine de la santé que tout autre groupe (Merone et al., 2022). À

ce jour, l'AOS est une pathologie que l'on associe particulièrement aux hommes d'âge moyen, ce qui fait que c'est cette population qui a davantage été étudiée. Plusieurs études de neuroimagerie structurelle et fonctionnelle dans l'AOS n'ont d'ailleurs inclus que des hommes, alors que ces recherches sont relativement récentes. Ceci fait en sorte que des lacunes importantes dans les connaissances demeurent, nuisant à la généralisation des résultats. De plus, une tendance à contrôler pour les variables démographiques (p. ex. l'âge et le sexe) fait en sorte que ces variables ont été globalement peu étudiées jusqu'à tout récemment. Néanmoins, celles-ci ont le potentiel de contribuer significativement aux résultats obtenus dans divers domaines de recherche et le fait de contrôler pour de telles variables ne permet pas de comprendre comment les caractéristiques centrales des participants peuvent influencer le portrait observé. Dans le cadre des deux articles composant cette thèse, nous avons pu démontrer que des variables comme l'âge, le sexe et le statut cognitif peuvent chacune modifier significativement les associations observées. Ceci souligne le besoin de tenir compte de telles particularités, non seulement lorsque l'on évalue les associations entre l'AOS et la structure cérébrale, mais aussi de manière plus large lorsque l'on s'intéresse à d'autres conséquences potentielles de l'AOS (p. ex., mesures de cognition, d'imagerie fonctionnelle ou d'encéphalographie). Bien que nous ayons évalué la contribution de ces variables spécifiquement, la contribution d'autres caractéristiques individuelles reste à être élucidée, comme les comorbidités médicales (p.ex. hypertension artérielle, arthrosclérose, diabète de type 2, obésité), l'origine ethnique, la génétique (p. ex., APOE4), les habitudes de vie (p. ex., activités physiques) et le statut socio-économique.

En ce qui a trait à la mesure de la sévérité de l'AOS, beaucoup d'études précédentes en neuroimagerie ont uniquement utilisé l'IAH comme marqueur de sévérité. L'IAH réfère au nombre d'apnée et/ou d'hypopnée par heure de sommeil, mesurant ainsi la fréquence des événements respiratoires. Le fait d'inclure plusieurs marqueurs de sévérité de l'apnée permet d'étudier l'impact différentiel des principaux mécanismes associés à l'AOS, soit l'hypoxémie

intermittente (p. ex., l'indice de désaturation en oxygène, le temps passé sous une saturation en oxygène de 90%) et la fragmentation de sommeil (p. ex., l'indice de micro-éveils). Dans le cadre des deux études de cette thèse, nous avons été en mesure de démontrer que c'est davantage la sévérité de l'hypoxémie intermittente qui était lié aux volumes de substance grise et à leur changement dans le temps. Dans le futur, il serait pertinent de s'intéresser à un plus grand éventail de marqueurs de sévérité de l'apnée dont la contribution spécifique a été très peu étudiée jusqu'à présent, par exemple l'IAH en sommeil paradoxal ou en sommeil lent.

Cette thèse a aussi permis d'innover dans les analyses de neuroimagerie dans le contexte de l'AOS. En effet, le premier article de cette thèse a constitué l'une des premières applications cliniques de correction pour la portion d'eau libre sur les volumes de substance grise. Auparavant, cette technique était principalement utilisée dans la substance blanche cérébrale, où des techniques de neuroimagerie comme le DTI visaient déjà à évaluer la diffusivité des molécules d'eau. Notre équipe avait préalablement mis en lumière la présence d'une diminution de la portion d'eau libre dans la substance blanche cérébrale, suggérant la présence d'œdème. Notre objectif était d'approfondir cette question en évaluant comment l'œdème cérébral pouvait potentiellement affecter nos volumes de substance grise, étant donné que certaines études antérieures avaient observé des augmentations de volume dont les mécanismes sous-jacents n'étaient pas bien compris. Comme il s'agissait d'une technique ayant été très peu utilisée auparavant dans la substance grise, ceci a demandé le développement d'outils spécifiques à cette question de recherche. Il s'agit d'outils en constante évolution, reposant actuellement sur un modèle bi-tensoriel (« single-shell »), mais pouvant devenir encore plus robuste en utilisant une séquence d'IRM multi-tensorielle (« multi-shell »), ce qui reste à être développé dans le futur. Nous avons démontré qu'en corrigeant nos volumes pour la portion d'eau libre, la force de nos associations entre la sévérité de l'AOS et un plus grand volume de substance grise dans le lobe temporal médian était diminuée. Ce résultat suggère que l'œdème cérébral contribue

significativement aux augmentations de volume. Somme toute, notre étude a pu contribuer à une réflexion autour de l'intégration de nouvelles analyses de neuroimagerie, pouvant compléter les méthodes d'imagerie structurelle communément utilisées à l'heure actuelle. Dans certaines conditions médicales dans lesquelles la présence d'œdème cérébral est suspectée (p.ex. accident vasculaire cérébral ischémique, sclérose en plaques), l'utilisation des mesures de portion d'eau libre et de la correction des volumes de substance grise en utilisant cette métrique pourraient être hautement pertinentes afin de mieux comprendre si l'œdème cérébral pourrait influencer le portrait obtenu.

En ce qui concerne spécifiquement le deuxième article de cette thèse, il existe peu d'études qui se sont penchées sur les modifications de la substance grise cérébrale associées à l'AOS lorsqu'elle reste non traitée. Dans le cadre de cette thèse, nous avons pu suivre nos participants sur une période d'environ deux ans, ce qui représente une durée significative dans le domaine de la recherche sur l'AOS. Ceci nous a permis de mieux comprendre la relation entre l'AOS et les changements de la substance grise cérébrale à moyen terme en l'absence de traitement. Nous avons aussi abordé une question fort importante au niveau clinique, soit l'impact potentiel du traitement par PPC sur la structure du cerveau. Nous n'avons pas été en mesure de démontrer que le fait de traiter l'AOS pouvait avoir un impact sur les changements de volumes de la substance grise au niveau de régions sensibles à la MA (soit le lobe temporal médian). Comme nos participants étaient plus âgés (55-86 ans), nous croyons qu'il était peut-être trop tard afin d'observer des changements à la suite du traitement. Ceci pourrait avoir une importance au niveau clinique, car ces résultats suggèrent qu'il pourrait être pertinent de dépister et traiter l'AOS plus tôt dans la vie des gens qui en sont atteints, afin d'éviter la présence de dommages au cerveau pouvant être potentiellement irréversible. Bien que l'article apporte des réponses partielles à cette grande question, il serait primordial que d'autres études avec un plus grand

effectif abordent la question de l'efficacité du traitement par PPC pour ralentir ou renverser les changements structurels.

5.3 Prévention de la démence

À ce jour, il n'est malheureusement pas possible de guérir de la démence. Certaines médications visant à réduire temporairement les symptômes associés sont parfois utilisées, incluant les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, le lecanemab et le mémantine (van Dyck et al., 2022; Yiannopoulou & Papageorgiou, 2020). Il importe donc de miser sur des stratégies de prévention afin de tenter d'éviter ou du moins retarder autant que possible l'apparition de cette problématique. Il existe plusieurs facteurs de risque de la démence, dont certains qui ont été abordés dans l'introduction de cette thèse. Les facteurs de risque connus à l'heure actuelle peuvent être catégorisés en facteur de risque modifiables (p. ex., habitudes de vie) et non modifiables (p.ex., présence de l'allèle APOE4, âge). Nous savons aujourd'hui que les modifications cérébrales associées à la démence apparaissent plus d'une décennie avant les manifestations cliniques comme le déclin cognitif (Bateman et al., 2012; Beason-Held et al., 2013). Ceci fait en sorte qu'il est pertinent d'intervenir auprès des facteurs de risque modifiables dès que possible, et ce même chez les plus jeunes adultes qui ne présentent pas de déclin cognitif objectivable. Un élément qui n'est pas toujours abordé dans les recommandations faites par les médecins et les professionnels de la santé et des services sociaux est l'aspect de la prévention, qui peut néanmoins avoir un impact non négligeable sur le fonctionnement à long terme de notre cerveau.

La *Lancet Commission* a publié en 2017 un regroupement de neuf facteurs de risque de démence modifiable, auxquels se sont ajoutés 3 autres facteurs en 2020. Parmi ceux-ci, certains sont particulièrement intéressants dans le contexte de l'AOS. On pense entre autres au niveau

d'éducation, à l'hypertension artérielle, au diabète, à l'obésité, à l'inactivité physique, et à la dépression.

5.3.1 Niveau d'éducation

Un facteur de risque important est le niveau d'éducation. Le lien entre démence et niveau d'éducation est principalement lié au concept de réserve cognitive (Stern, 2002, 2012). Une plus grande réserve cognitive est notamment présente chez les gens qui possèdent un plus haut niveau d'éducation, un plus grand rôle professionnel et un quotient intellectuel prémorbide supérieur (Stern, 2012; Valenzuela & Sachdev, 2006). Chez les personnes âgées, il a été démontré que la participation active à des activités stimulantes intellectuellement pouvait ralentir le taux d'atrophie hippocampique lié à l'âge (Valenzuela et al., 2008). D'autres facteurs pourraient potentiellement influencer la réserve cognitive, incluant le sommeil. En effet, une étude récente a démontré qu'une plus grande latence de sommeil et une moins bonne efficacité de sommeil (mesurées par actigraphie) étaient associées à une moins grande réserve cognitive (Zijlmans et al., 2023). Dans le cadre de cette thèse, nous n'avons pas exploré l'impact de l'éducation ou de la réserve cognitive sur les associations entre l'AOS et les changements de substance grise cérébrale. Cela pourrait être une piste de recherche prometteuse pour l'avenir, car nous pourrions poser l'hypothèse, en relation avec le modèle biphasique de l'AOS, que les individus ayant un niveau d'éducation plus élevé/une meilleure réserve cognitive pourraient présenter des changements réactifs (p.ex. œdème, neuroinflammation menant à une hypertrophie) sur une durée plus prolongée que ceux ayant un niveau d'éducation moins élevé, chez qui nous pourrions observer plus rapidement un patron d'atrophie, ainsi qu'une perte neuronale.

5.3.2 Hypertension artérielle, diabète, obésité et inactivité physique

D'autres facteurs de risque modifiables incluent l'hypertension artérielle et le diabète de type 2, lesquels sont des comorbidités fréquentes. Ces deux conditions augmentent particulièrement le risque de démence vasculaire, mais peuvent aussi influencer l'incidence des autres types de démence, incluant la MA (Livingston et al., 2017). La présence de diabète de type 2 chez des adultes d'âge moyen a été associée à une diminution de volume de diverses régions cérébrales, incluant l'hippocampe et l'amygdale (Roy et al., 2020). L'hypertension artérielle non traitée serait quant à elle l'un des facteurs de risque modifiables de démence le plus commun dans la population (Lennon et al., 2023). D'ailleurs, la présence d'hypertension au début de l'âge adulte a été associée à une diminution du volume de substance grise dans diverses régions cérébrales, incluant le cortex frontal, le cortex pariétal et l'hippocampe (George et al., 2023). De plus, dans cette même étude, une augmentation de la portion d'eau libre et une diminution de l'anisotropie fractionnelle étaient rapportées dans la substance blanche (George et al., 2023). Or, certaines comorbidités peuvent venir influencer ces conditions médicales, incluant l'AOS. Par exemple, il a été démontré que l'utilisation d'un traitement par PPC pouvait réduire la pression artérielle chez les patients atteints d'hypertension (Montesi et al., 2012). Il existe des interactions complexes entre l'hypertension, le diabète et l'AOS, alors qu'ils représentent mutuellement des facteurs de risque des différentes conditions et peuvent ensemble prédisposer à des dommages cérébraux et à l'installation de processus de neurodégénérescence (Bauters et al., 2016; Huang et al., 2018; Sánchez-de-la-Torre et al., 2013). En effet, ces différents facteurs peuvent agir de manière synergique pour augmenter l'activité sympathique, le stress oxydatif, la neuroinflammation et des problématiques au niveau vasculaire (Andrade et al., 2018; Mansukhani et al., 2019). Il est néanmoins fort probable que chacun d'entre eux puissent indépendamment influencer le portrait observé. Par exemple, une étude récente a démontré qu'une augmentation de la sévérité de l'AOS était associée de manière indépendante à un niveau

plus élevé d'hypersignaux frontaux périventriculaires de la substance blanche, et ce même en contrôlant pour l'impact potentiel de divers facteurs vasculaires et métabolique (Zacharias et al., 2021). La compréhension des relations complexes entre ces différentes problématiques de santé demeure à être approfondie, ainsi que leur effet cumulatif et indépendant sur la santé cérébrale.

De même, une étude publiée en 2022 a souligné que l'obésité et l'inactivité physique étaient les deux facteurs de risque modifiables les plus importants aux États-Unis, suivi par le niveau d'éducation (Nianogo et al., 2022). Plus spécifiquement, l'obésité dans la cinquantaine augmenterait le risque de démence 10 à 20 ans plus tard (Singh-Manoux et al., 2018). Il est probable que les adipokines jouent un rôle clé dans cette association (Kiliaan et al., 2014), car elles sont impliquées dans le métabolisme, la gestion de l'énergie, l'inflammation et les facteurs de croissance (Kiliaan et al., 2014). En ce sens, la présence d'obésité a été associée à de l'atrophie globale de la substance grise dans une cohorte de plus de 15 000 participants (Pflanz et al., 2022). D'autre part, l'inactivité physique représente un facteur de risque d'obésité, mais est aussi en soi associée à la démence (Raichlen et al., 2023). Il a été démontré que même une petite quantité d'activité physique de faible intensité pouvait avoir un impact positif sur les risques de démence (Yoon et al., 2021). Parallèlement, un sommeil de moins bonne qualité était associé à une plus grande inactivité physique, et vice versa (Kline, 2014). D'autre part, une alimentation de moins bonne qualité a été associée à une prévalence plus élevée d'AOS modérée à sévère (Reid et al., 2019). En effet, la présence d'un sommeil moins récupérateur (plus spécifiquement moins de sommeil lent profond), médiait l'association entre la sévérité de l'AOS et les mauvaises habitudes alimentaires (Reid et al., 2019). Il a d'ailleurs été rapporté qu'une durée de sommeil plus courte et une moins bonne qualité de sommeil étaient associées à une diminution des niveaux de leptine et une augmentation de ghréline, menant à une augmentation de l'appétit et une attirance accrue pour les aliments gras et sucrés (Morin et al., 2018; Nymo et al., 2021; van Egmond et al., 2023). Ceci pourrait également prédisposer à une aggravation de la sévérité de l'AOS, menant à la

présence d'un cercle vicieux entre l'AOS, les mauvaises habitudes alimentaires et l'inactivité physique. Il est cependant possible de partiellement corriger cette problématique par le biais de l'utilisation du traitement par PPC, ce qui peut restaurer la qualité de sommeil. De plus, l'engagement dans des activités physiques et l'adoption de meilleures habitudes alimentaires pourraient contribuer à réduire les manifestations du stress oxydatif, de l'inflammation, de l'activation sympathique et de l'incidence de maladies cardiovasculaires observées chez les patients atteints d'AOS, et ce particulièrement chez les patients présentant un IMC plus élevé (Jehan, Zizi, et al., 2017). Comme mentionné un peu plus haut, il est fort probable que l'obésité agisse de manière synergique avec l'AOS et influence significativement le patron de résultats observés dans les études de l'AOS, l'obésité étant un facteur de risque important de l'AOS. Par exemple, une méta-analyse a démontré que la présence de marqueurs d'inflammations plus élevée (protéine C réactive) chez les participants avec AOS était modulée par la combinaison de la présence d'obésité et de la sévérité de l'AOS (Li et al., 2017). Le fait de mettre en place des interventions visant à la perte de poids (incluant des volets de nutrition et de l'activité physique) pourrait avoir un impact positif sur la sévérité de l'AOS et le poids. Par conséquent, cela pourrait potentiellement limiter ou ralentir l'installation de processus neurodégénératifs au niveau du cerveau (Mahalakshmi et al., 2020).

5.3.3 Dépression

Chez les gens présentant une dépression, la traiter par le biais d'antidépresseurs aurait un effet neuroprotecteur (p. ex. moins d'accumulation de pathologie amyloïde et diminution de l'inflammation) (Dafsari & Jessen, 2020). Les gens présentant de l'AOS sont d'ailleurs à risque accru de présenter des symptômes psychoaffectifs, incluant des symptômes de dépression (Jehan, Auguste, et al., 2017). En effet, le fait d'avoir une moins bonne qualité de sommeil de

manière chronique peut mener à des difficultés à mener à terme diverses activités au quotidien, à de la fatigue chronique et à avoir de la somnolence diurne. Ceci peut nuire significativement au bien-être mental des personnes atteintes d'AOS. De plus, étant donné que la présence de dépression a été associée à des changements au niveau de la structure du cerveau (incluant à l'hippocampe), il est possible que l'interaction entre l'AOS et la présence de dépression puisse mener à des dommages neuronaux plus importants au fil du temps (Wise et al., 2017). Dans le cadre des articles de cette thèse, nous avons mesuré la présence de symptômes dépressifs par le biais d'un questionnaire. Nous n'avons cependant pas considéré cette variable dans nos analyses et comme plusieurs études passées, nous avons également exclu les participants présentant une dépression majeure ou sous antidépresseurs (notamment étant donné leur impact sur le sommeil). Il pourrait cependant être fort intéressant dans le cadre d'études futures d'investiguer davantage comment la présence de symptômes psychoaffectifs peut influencer les associations entre l'AOS et la structure du cerveau dans le vieillissement.

5.3.4 Liens avec le sommeil et l'AOS

Finalement, bien que le sommeil n'ait pas été explicitement soulevé comme étant un facteur de risque modifiable de démence dans le document du *Lancet Commission*, il s'agit de l'un des piliers de la santé. De manière intéressante, pour l'entièreté des facteurs de risque présentés dans la section précédente, des liens existent avec l'AOS. Il est donc possible que cette condition puisse contribuer et même expliquer une portion des associations observées entre les facteurs de risques et la démence. De manière plus large, l'impact d'un mauvais sommeil chronique sur le fonctionnement du cerveau est de plus en plus reconnu. En effet, des problématiques de sommeil sont fréquemment rapportées chez les individus atteints de démence et pourraient même représenter un facteur de risque modifiable, étant bien souvent

présentes avant l'installation des déficits cognitifs qui caractérisent la maladie (Rose & Lorenz, 2010).

Ainsi, d'autres troubles du sommeil, incluant l'insomnie chronique, pourrait aussi avoir des conséquences sur le fonctionnement cognitif. L'insomnie peut se caractériser par des difficultés auto-rapportées : 1) d'endormissement (insomnie initiale); 2) des éveils au cours de la nuit (insomnie de maintien); et/ou 3) un réveil trop tôt en fin de nuit (insomnie terminale) (APA, 2013; Brewster et al., 2018) qui ont un impact sur le fonctionnement quotidien. L'insomnie se caractérise par la présence d'hypervigilance et est fréquemment associée à des symptômes psychoaffectifs, incluant la présence de symptômes d'anxiété et de dépression (Neckelmann et al., 2007; Roth, 2007).

L'insomnie pourrait potentiellement représenter un modèle intéressant pour comparer les effets de l'AOS, par exemple par l'inclusion d'un groupe « contrôle » de patients avec insomnie, mais sans AOS. Néanmoins, il faudrait fort probablement sélectionner le type d'insomnie (p.ex. initiale ou terminale), car cela pourrait avoir des conséquences sur le portrait observé ; le début de nuit étant caractérisé par du sommeil lent profond alors que la fin de nuit présente une prédominance de sommeil paradoxal. De plus, contrairement à l'AOS, la sévérité de l'insomnie est souvent déterminée par le biais de questionnaires et non par polysomnographie (Schutte-Rodin et al., 2008). Des facteurs objectifs comme la durée de sommeil peuvent toutefois être étudiés en parallèle. De manière similaire aux études sur l'AOS (Gagnon et al., 2014), une méta-analyse a démontré que la présence d'insomnie était associée à de moins bonnes performances cognitives dans différents domaines, incluant la mémoire de travail, la mémoire épisodique et les fonctions exécutives (Wardle-Pinkston et al., 2019). De plus, une autre étude a démontré que les associations entre une insomnie plus sévère et une moins bonne performance à un test de mémoire épisodique était seulement présente chez les

participants présentant l'allèle APOE4 et un plus haut taux de la protéine C réactive, indicative de la présence d'inflammation (Baril et al., 2022), ce qui souligne encore une fois la présence d'interactions complexes. Les résultats d'une autre étude suggèrent encore une fois que des facteurs génétiques pourraient jouer un rôle clé dans les associations observées. En effet, les auteurs ont observé qu'une plus grande sévérité d'insomnie était associée à des volumes de substance grise plus bas (incluant au niveau de l'hippocampe, du gyrus angulaire et du cortex frontal) chez les participants porteurs de l'allèle APOE4, alors que l'association inverse était observée chez les participants non porteurs de l'allèle APOE4, c'est-à-dire qu'ils ont noté de plus grands volumes de ces mêmes régions avec une plus grande sévérité d'insomnie (Grau-Rivera et al., 2020).

D'autre part, il faut savoir qu'il est également possible d'observer la présence d'AOS et d'insomnie de manière concomitante. En effet, environ 14% des gens avec AOS modérée à sévère présenteraient également de l'insomnie chronique (Bakker et al., 2019). Ce phénomène est communément appelé « COMISA » (Sweetman et al., 2019). Malheureusement, très peu d'études ont étudié à ce jour les liens entre ces deux phénomènes et la structure cérébrale, ce qui fait qu'il est difficile de bien comprendre la possible contribution distincte de ces deux troubles du sommeil sur la santé cérébrale. Il serait néanmoins fort intéressant d'explorer davantage ce phénomène, sachant que l'insomnie et l'AOS ont été associés de manière indépendante à un risque plus élevé de démence (Almond et al., 2016; Leng et al., 2017).

5.4 Rôle des neuropsychologues dans les bonnes habitudes de sommeil

Très peu de professionnels de la santé, incluant les neuropsychologues, sont formés pour adresser les problématiques de sommeil qui sont pourtant si fréquentes dans la population. Sachant qu'un mauvais sommeil peut avoir un impact sur la santé des gens, il importe

premièrement d'obtenir une appréciation globale du sommeil du patient dans un cadre clinique. Ceci peut être fait par le biais de questionnaires de sommeil (p.ex. le Pittsburgh Sleep Quality Index) ou sous forme de discussion lors de l'anamnèse. Ceci pourra notamment permettre de détecter les signes d'une problématique de sommeil. Les troubles du sommeil les plus communs chez les personnes d'âge moyen ou âgées incluent l'insomnie chronique et l'AOS.

Pour les patients mentionnant des difficultés de sommeil s'apparentant à de l'insomnie chronique (p.ex. difficultés d'endormissement ou de maintien du sommeil), il peut être pertinent d'offrir quelques conseils au niveau de l'hygiène de sommeil. Ceci inclut notamment le fait d'éviter la consommation de café, de chocolat ou de thé tard dans la journée, éviter de pratiquer du sport trop tard en soirée (car cela augmente la température corporelle), s'exposer à la lumière au cours de la journée (possibilité d'utiliser de la luminothérapie l'hiver) et dormir dans une chambre sombre et bien ventilée. Il est aussi recommandé d'éviter d'avoir accès à l'heure la nuit, car ceci peut augmenter l'anxiété liée au sommeil. L'introduction à certains principes de la *thérapie cognitive-comportementale pour l'insomnie* peut aussi avoir ces bénéfices. Ceci inclut des principes comme « le contrôle par le stimulus », qui signifie que la personne doit se lever du lit si elle n'arrive pas à dormir, faire une activité peu stimulante et revenir se coucher seulement si elle ressent de la somnolence ou à la suite d'un délai déterminé (30 minutes subjectives par exemple). Une autre consigne chez les adultes est la restriction du temps de sommeil, avec une fenêtre de temps qui augmente graduellement plus l'on observe des progrès. Finalement, des techniques de relaxation peuvent aussi être enseignées, pouvant être pratiquées au cours de la journée, au coucher, ainsi que la nuit à la suite des éveils nocturnes s'il y a lieu. L'utilisation de médication pour dormir (p.ex. benzodiazépines et hypnotiques non-benzodiazépine) a cependant été déconseillée chez les personnes âgées, étant donné leur efficacité limitée et les effets secondaires associés (Livingston et al., 2017).

Afin de détecter la présence d'AOS, il peut être intéressant de questionner sur les signes associés au quotidien, incluant la somnolence diurne (« cogner des clous »). Il est possible d'utiliser des questionnaires, dont « l'échelle de somnolence d'Epworth », afin de quantifier cet élément. Par rapport au sommeil, nous pouvons poser des questions en utilisant des outils comme « le questionnaire de Berlin », qui évalue notamment la présence de ronflements ou de sensation d'arrêts respiratoires au cours du sommeil. Nous pouvons aussi questionner la personne sur certains facteurs de risque, dont la présence d'hypertension artérielle et de surpoids. Si nous croyons que la personne présente suffisamment de signes potentiels, il est de notre responsabilité clinique de référer la personne vers son médecin afin d'effectuer un examen approfondi. Il faut toutefois savoir que les manifestations de l'AOS peuvent être différentes d'un individu à un autre. Par exemple chez les femmes, celles-ci ont tendance à rapporter des symptômes moins spécifiques à l'AOS, comme la présence de maux de tête, de fatigue, de symptômes d'anxiété ou de dépression (Bonsignore et al., 2019; Lozo et al., 2017). De plus, les femmes étant plus à risque de présenter l'AOS si elles sont post-ménopausées, il est possible de questionner celles-ci à ce sujet également, sachant qu'il s'agit également d'un facteur de risque de déclin cognitif (Mosconi et al., 2018).

Chez les personnes connues comme présentant de l'AOS, mais n'étant pas traitées, il peut être pertinent d'offrir à celles-ci de l'information concernant leur condition, ainsi que les risques si l'AOS demeure non traitée (p.ex. multiples arrêts respiratoires pendant la nuit nuisant à la qualité du sommeil; somnolence diurne; comorbidités cardiovasculaires etc.). Les patients ne sont pas toujours au courant des conséquences de cette condition et il peut être bénéfique pour eux de comprendre comment celle-ci peut les affecter (Golay et al., 2006; Tolson et al., 2023). Lorsque possible, encourager les participants à faire l'essai d'un traitement par PPC ou à y être plus adhérents pourrait être bénéfique.

5.5 Avenues futures

Dans le cadre des deux études présentées dans cette thèse, nous avons inclus des participants de plus de 55 ans. Ceci nous a donc permis d'explorer les conséquences potentielles que peut avoir l'AOS sur le cerveau des personnes d'âge moyen et âgées, mais aussi de mieux comprendre comment l'association entre l'AOS et la structure cérébrale se modifie avec l'âge. En effet, notre étude longitudinale a mis en lumière un patron d'hypertrophie chez les participants d'âge moyen, alors que les participants plus âgés présentaient de l'atrophie associée à la sévérité de l'AOS. Or, l'AOS peut toucher des gens de tous âges, de la naissance à la fin de vie. Elle a donc le potentiel d'avoir un impact significatif sur la santé de l'ensemble des gens qui en sont touchés, incluant des conséquences sur le cerveau. Cependant, nos connaissances sur l'impact de l'AOS demeurent somme toute très limitées chez de nombreuses populations. Par exemple, l'AOS affecterait près d'un tiers des femmes enceintes au dernier trimestre (Pien et al., 2014). L'AOS chez les femmes enceintes a été associée à diverses complications obstétriques (p.ex. présence de prééclampsie, d'hypertension et de diabète de grossesse), à un petit poids à la naissance, à une fréquence d'hospitalisation plus élevée entre l'âge de zéro à six ans, à un risque plus élevé de fausse couche ou de décès périnatal, ainsi qu'à des naissances prématurées (≤ 36 semaines) (Bin et al., 2016; Brown et al., 2018; Li et al., 2018; Pamidi et al., 2016; Sanapo et al., 2024). Bien que l'AOS soit fréquente chez cette population, il ne semble malheureusement pas exister de lignes directrices claires afin de détecter et traiter l'AOS chez les femmes au cours de la grossesse, ce qui contribue à la prise en charge limitée de cette problématique auprès de cette population (Balserak, 2015; Dominguez et al., 2018). De manière similaire, les nouveau-nés peuvent être atteints de difficultés respiratoires au cours du sommeil. La prévalence de ce phénomène dans ce groupe d'âge demeure peu connue, notamment étant donné l'absence de consensus actuel sur

les critères diagnostiques et le manque d'études sur le sujet (Chandrasekar et al., 2022; Katz et al., 2012). Plusieurs auteurs ont néanmoins soulevé l'hypothèse que l'AOS en bas âge puisse causer des délais développementaux et des retards de croissance (Chandrasekar et al., 2022; Urquhart & Tan, 2016). De plus, chez la population pédiatrique générale, la prévalence de l'AOS serait entre 1-4% (Bixler et al., 2009; Marcus et al., 2012). Cette prévalence est deux à quatre fois plus grande dans certains sous-groupes, incluant chez les enfants vivant dans des familles avec un statut socio-économique plus faible (Wang et al., 2017). La présence d'AOS chez les enfants serait associée à une augmentation d'utilisation de 226% des services en santé (Reuveni et al., 2002), ce qui est non négligeable. L'*American Academy of Pediatrics* recommande que tous les enfants ou adolescents fassent l'objet d'un dépistage pour le ronflement, afin que ceux-ci puissent effectuer un examen polysomnographique ou une polygraphie au besoin afin de déterminer s'il y a présence d'AOS et d'offrir un traitement adapté. Malgré cette recommandation, l'AOS demeure sous-diagnostiquée dans cette population, de manière similaire aux adultes. De fait, il apparaît primordial que de futures études viennent compléter nos connaissances actuelles sur l'impact potentiel de l'AOS sur la santé de ces différents sous-groupes.

Dans le futur, il serait également pertinent de réaliser des études longitudinales sur une plus longue période (p. ex. sur 5 ou 10 ans), ainsi qu'avec différents points de mesure. Ceci permettrait de bien suivre la trajectoire individuelle des participants. Chez les participants non traités, cela pourrait éventuellement permettre de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse comme quoi on observerait un patron d'hypertrophie, suivie par de l'atrophie au fil du temps. Il serait aussi pertinent d'inclure des participants adultes plus jeunes afin de pouvoir les suivre au cours de leur vieillissement et d'ainsi pouvoir encore mieux comprendre l'impact de l'âge sur les associations. De plus, il serait intéressant d'inclure un plus grand nombre de participants traités, afin de solidifier nos connaissances sur l'effet sur le cerveau du traitement par PPC à plus long

terme. De telles études longitudinales sont nécessaires pour l'avancement des connaissances, quoique difficiles à réaliser. En effet, lorsque les études sont très longues, celles-ci sont coûteuses et présentent d'importants défis. L'un de ces défis est la présence inévitable du phénomène de l'attrition et la gestion des données manquantes associées. En outre, cela demande plusieurs années avant d'avoir des données à analyser, ce qui représente donc une approche moins intéressante pour plusieurs chercheurs/étudiants impliqués dans ces études, car les retombées ne seront qu'à très long terme. De plus, étant donné l'avancée constante des méthodes utilisées (p.ex. scanner IRM), ceci fait en sorte que la méthodologie au fil de l'étude pourrait être amenée à être modifiée ou à être considérée obsolète. Finalement, pour la portion liée au traitement par PPC, l'adhérence au traitement étant globalement plus limitée, étudier les effets potentiels de ce traitement demeure un défi colossal. Bien que de nombreux obstacles existent lorsqu'il est question de suivre des participants de manière longitudinale, quelques grandes études ont été en mesure de relever ce défi. Par exemple, la cohorte Framingham (États-Unis) a suivi des participants sur 3 générations (depuis 1948), ce qui est rare dans le domaine de la recherche en santé. Des articles issus de cette cohorte continuent d'être publiés à ce jour, incluant dans le domaine du sommeil. Par exemple, une étude récente a démontré qu'un sommeil plus léger et la présence d'AOS étaient associés à des espaces périvasculaires plus élargis 15 ans plus tard (Baril et al., 2023). Au Canada, la cohorte de l'Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement aura pour objectif de suivre pendant environ 20 ans près de 50 000 participants âgés entre 45-85 ans au moment du recrutement. Plusieurs renseignements seront obtenus dans ce contexte (démographiques, questionnaires, prise de sang, évaluation neuropsychologique). Certaines études ont déjà été publiées par notre groupe dans ce cadre, incluant les liens entre un risque d'AOS (mesuré à l'aide d'un questionnaire) et le déclin cognitif sur une période de trois ans (Legault et al., 2023). Dans le futur, d'autres études pourraient être possibles, explorant d'autres données de cette cohorte à plus long terme (p.ex. déclin cognitif sur une période de 10 ans).

D'autre part, l'état des connaissances actuelles de l'AOS chez l'adulte nous offre des réponses partielles quant à l'impact de ce trouble du sommeil sur le cerveau et la cognition, ayant été un groupe d'âge particulièrement étudié. L'une des prochaines étapes à réaliser serait d'étudier les liens entre différents types de données. Par exemple, l'étude de biomarqueurs sanguins (p.ex. marqueurs d'inflammation systémique, d'A β ou de Tau), combinés avec des variables de neuroimagerie structurale pourrait représenter une piste fort intéressante chez des adultes à risque de déclin cognitif. Nous savons que ces variables sont associées à l'AOS de manière indépendante (Baril et al., 2018). Par exemple, l'AOS est associée à une diminution des niveaux de A β 42 dans le LCR et à une augmentation du niveau de A β 42 et de tau (échantillons sanguins) (Bu et al., 2015; Ju et al., 2016). De plus, les marqueurs d'inflammation systémique (comme la protéine C réactive, l'interleukine-6 et la monocyte chemoattractant protéine 1, ont été associés à un risque plus élevé de trouble cognitif léger et de démence dans la population générale (Darweesh et al., 2018; Fernandes et al., 2020; Lai et al., 2017; Oberlin et al., 2021). Un niveau plus élevé de marqueurs d'inflammation systémique a été rapporté dans diverses études chez les patients avec AOS (Baril et al., 2018; Canto Gde et al., 2015; Imani et al., 2021; Imani et al., 2022). Il a aussi été démontré que la présence conjointe d'AOS et d'un niveau plus bas de marqueur d'inflammation était associée à un risque plus élevé de démence plus de 20 ans plus tard (Baril, Beiser, et al., 2021). Bien que quelques études multimodales existent dans le domaine de l'AOS, l'interrelation entre ces marqueurs et les mesures de neuroimagerie demeurent assez peu connues étant donné qu'elles ont été grandement étudiées séparément jusqu'à présent. L'intégration simultanée de différentes techniques permettrait d'obtenir une image plus complète de l'impact de l'AOS sur la santé et de mettre en perspective les interactions complexes entre celles-ci.

En ce sens, il serait aussi intéressant d'approfondir nos connaissances concernant la composante hypoxique de l'AOS par le biais de séquences d'imagerie vasculaire. Ceci inclut

notamment le marquage de spin artériel (mieux connu en anglais : « arterial spin labeling ») et l'imagerie de susceptibilité pondérée. Jusqu'à présent, très peu d'études sur l'AOS ont employé ces méthodes d'imagerie et celles-ci n'ont seulement inclus des jeunes adultes ou des adultes d'âge moyen (Innes et al., 2015; Nie et al., 2017; Yan et al., 2021). Les études existantes ayant employé la méthode de marquage de spin artériel ont noté une diminution de la perfusion régionale à l'éveil chez les participants avec AOS modérée à sévère comparativement aux participants contrôles sans AOS au niveau des régions temporales, frontales et parahippocampiques (Innes et al., 2015; Nie et al., 2017). Des résultats similaires ont été mis en lumière avec l'imagerie de susceptibilité pondérée, soit une diminution du flot sanguin de manière globale et pour certaines régions cérébrales chez les apnéiques comparativement aux contrôles, incluant au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal (Yan et al., 2021). Néanmoins, des études supplémentaires seront nécessaires afin de mieux comprendre les associations entre l'AOS et la santé cérébrovasculaire, particulièrement chez une population vieillissante. Il serait également intéressant de combiner ces méthodes d'imagerie vasculaire à des mesures structurelles afin de voir si les changements fonctionnels et structurels coïncident en termes de localisation cérébrale.

Finalement, nous savons aujourd'hui que les divergences entre les résultats de diverses études sont probablement liées aux caractéristiques variables des échantillons, limitant la généralisation des résultats à grande échelle. Nous croyons donc que les études futures devraient continuer d'avoir pour objectif de nous aider à mieux comprendre l'impact modérateur des différentes variables démographiques ou cliniques sur le fonctionnement cérébral des personnes atteintes d'AOS. Le fait de pouvoir avoir un portrait distinct de l'impact de l'AOS sur différents sous-groupes de la population aurait une grande pertinence clinique dans l'optique de permettre d'offrir des soins plus adaptés, mais aussi de comprendre l'interaction complexe pouvant exister entre ces différentes variables. Pour y arriver, des études d'envergure avec un effectif important

seront nécessaires, afin de pouvoir explorer les liens entre diverses comorbidités (p.ex. maladies cardiovasculaire, obésité, insomnie, hypertension artérielle) et le fonctionnement cérébral.

5.6 Conclusions

Pour conclure, l'AOS a le potentiel d'avoir un impact significatif sur la santé physique et mentale des gens qui en sont atteints. Étant un trouble du sommeil très fréquent dans la population générale, il importe de mieux comprendre comment l'AOS peut influencer la structure cérébrale. Cette thèse s'inscrit dans la littérature permettant de quantifier les liens entre la substance grise cérébrale et la sévérité de l'AOS chez les personnes âgées de plus de 55 ans. Ces travaux ont révélé que la sévérité de l'AOS menait à la présence d'hypertrophie de la substance grise de sous-régions du lobe temporal médian, qui sont atteintes dans les démences de type Alzheimer. Nous avons également pu mettre en évidence qui est plus à risque de ces changements de manière transversale, soit les femmes, ceux présentant un TCLa et les participants plus âgés. Notre deuxième article, dont le format était longitudinal, a permis de mettre encore une fois en lumière des patrons différentiels de changements de volume de la substance grise en fonction des caractéristiques de nos participants. De manière notable, l'âge de nos participants représentait un facteur critique concernant le patron de résultat observé au niveau du lobe temporal médian. En effet, les participants plus jeunes avec une plus grande sévérité de l'AOS présentaient des augmentations de volume plus importantes, alors que ceux qui étaient plus âgés présentaient un plus grand taux d'atrophie au fil du temps. La présence de volumes de substance grise augmentée chez les participants plus jeunes soulève l'hypothèse qu'il pourrait s'agir d'une fenêtre thérapeutique particulièrement intéressante. Sachant que l'AOS demeure sous-diagnostiquée et sous-traitée, ceci pourrait avoir une certaine portée au niveau clinique et inciter à dépister et traiter l'AOS le plus tôt possible dans la vie des gens.

Références bibliographiques

- 2022 Alzheimer's disease facts and figures. (2022). *Alzheimer's & Dementia*, 18(4), 700-789. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/alz.12638>
- Agosta, F., Pievani, M., Sala, S., Geroldi, C., Galluzzi, S., Frisoni, G. B., & Filippi, M. (2011). White matter damage in Alzheimer disease and its relationship to gray matter atrophy. *Radiology*, 258(3), 853-863. <https://doi.org/10.1148/radiol.10101284>
- Aharon-Peretz, J., Harel, T., Revach, M., & Ben-Haim, S. A. (1992). Increased Sympathetic and Decreased Parasympathetic Cardiac Innervation in Patients With Alzheimer's Disease. *Arch Neurol*, 49(9), 919-922. <https://doi.org/10.1001/archneur.1992.00530330041013>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 270-279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, 4(3), 316-329. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.05.011>
- Almondes, K. M. d., Costa, M. V., Malloy-Diniz, L. F., & Diniz, B. S. (2016). Insomnia and risk of dementia in older adults: Systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*, 77, 109-115. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.02.021>
- Alzheimer, A., Stelzmann, R. A., Schnitzlein, H. N., & Murtagh, F. R. (1995). An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". *Clin Anat*, 8(6), 429-431. <https://doi.org/10.1002/ca.980080612>
- Anderova, M., Vorisek, I., Pivonkova, H., Benesova, J., Vargova, L., Cicanic, M., Chvatal, A., & Sykova, E. (2011). Cell death/proliferation and alterations in glial morphology contribute

- to changes in diffusivity in the rat hippocampus after hypoxia-ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 31(3), 894-907. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.168>
- Andrade, A. G., Bubu, O. M., Varga, A. W., & Osorio, R. S. (2018). The Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 64(s1), S255-s270. <https://doi.org/10.3233/jad-179936>
- André, C., Rehel, S., Kuhn, E., Landeau, B., Moulinet, I., Touron, E., Ourry, V., Le Du, G., Mezenge, F., Tomadesso, C., de Flores, R., Bejanin, A., Sherif, S., Delcroix, N., Manrique, A., Abbas, A., Marchant, N. L., Lutz, A., Klimecki, O. M., . . . Medit-Ageing Research, G. (2020). Association of Sleep-Disordered Breathing With Alzheimer Disease Biomarkers in Community-Dwelling Older Adults: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0311>
- APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Publishing. <https://books.google.ca/books?id=-JivBAAAQBAJ>
- Apostolova, L. G., Steiner, C. A., Akopyan, G. G., Dutton, R. A., Hayashi, K. M., Toga, A. W., Cummings, J. L., & Thompson, P. M. (2007). Three-dimensional gray matter atrophy mapping in mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 64(10), 1489-1495. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.10.1489>
- Armstrong, J. J. (2022). *The Landmark Study Report 1: Navigating the Path Forward for Dementia in Canada* (Landmark Study Series, Issue 1). <https://alzheimer.ca/en/research/reports-dementia/landmark-study-report-1-path-forward>
- Asghari, A., & Mohammadi, F. (2013). Is Apnea-Hypopnea Index a proper measure for Obstructive Sleep Apnea severity? *Med J Islam Repub Iran*, 27(3), 161-162.
- Avci, S., Lakadamyali, H., Aydin, E., & Tekindal, M. A. (2018). Relationships among retropalatal airway, pharyngeal length, and craniofacial structures determined by magnetic

resonance imaging in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.*

<https://doi.org/10.1007/s11325-018-1667-x>

Aviles-Reyes, R. X., Angelo, M. F., Villarreal, A., Rios, H., Lazarowski, A., & Ramos, A. J. (2010). Intermittent hypoxia during sleep induces reactive gliosis and limited neuronal death in rats: implications for sleep apnea. *J Neurochem*, *112*(4), 854-869.

<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06535.x>

Bakker, J. P., Weaver, T. E., Parthasarathy, S., & Aloia, M. S. (2019). Adherence to CPAP: What Should We Be Aiming For, and How Can We Get There? *Chest*, *155*(6), 1272-1287.

<https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.012>

Balserak, B. I. (2015). Sleep disordered breathing in pregnancy. *Breathe*, *11*(4), 268-277.

<https://doi.org/10.1183/20734735.009215>

Baril, A.-A., Beiser, A. S., Redline, S., McGrath, E. R., Gottlieb, D. J., Aparicio, H., Seshadri, S., Himali, J. J., & Pase, M. P. (2021). Interleukin-6 Interacts with Sleep Apnea Severity when Predicting Incident Alzheimer's Disease Dementia. *J Alzheimers Dis*, *79*(4), 1451-1457.

<https://doi.org/10.3233/jad-200545>

Baril, A.-A., Beiser, A. S., Sanchez, E., Mysliwiec, V., Redline, S., Gottlieb, D. J., O'Connor, G. T., Gonzales, M. M., Himali, D., Seshadri, S., Himali, J. J., & Pase, M. P. (2022). Insomnia symptom severity and cognitive performance: Moderating role of APOE genotype.

Alzheimers Dement, *18*(3), 408-421. <https://doi.org/10.1002/alz.12405>

Baril, A.-A., Carrier, J., Lafrenière, A., Warby, S., Poirier, J., Osorio, R. S., Ayas, N., Dubé, M. P., Petit, D., Gosselin, N., & Network, C. S. a. C. (2018). Biomarkers of dementia in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*, *42*, 139-148.

<https://doi.org/10.1016/j.smr.2018.08.001>

Baril, A.-A., Gagnon, K., Brayet, P., Montplaisir, J., De Beaumont, L., Carrier, J., Lafond, C., L'Heureux, F., Gagnon, J. F., & Gosselin, N. (2017). Gray Matter Hypertrophy and

- Thickening with Obstructive Sleep Apnea in Middle-aged and Older Adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 195(11), 1509-1518. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1271OC>
- Baril, A.-A., Gagnon, K., Descoteaux, M., Bedetti, C., Chami, S., Sanchez, E., Montplaisir, J., De Beaumont, L., Gilbert, D., Poirier, J., Pelleieux, S., Osorio, R. S., Carrier, J., & Gosselin, N. (2020). Cerebral white matter diffusion properties and free-water with obstructive sleep apnea severity in older adults. *Hum Brain Mapp*. <https://doi.org/10.1002/hbm.24971>
- Baril, A.-A., Martineau-Dussault, M.-È., Sanchez, E., André, C., Thompson, C., Legault, J., & Gosselin, N. (2021). Obstructive Sleep Apnea and the Brain: a Focus on Gray and White Matter Structure. *Current neurology and neuroscience reports*, 21(3), 11. Retrieved 2021/02//, from <http://europepmc.org/abstract/MED/33586028>
<https://doi.org/10.1007/s11910-021-01094-2>
- Baril, A.-A., Pinheiro, A. A., Himali, J. J., Sanchez, E., Pase, M. P., Seshadri, S., Demissie, S., & Romero, J. R. (2023). Lighter sleep and obstructive sleep apnea associate with higher enlarged perivascular spaces 15 years later. *Alzheimer's & Dementia*, 19(S3), e068022. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/alz.068022>
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., Marcus, D. S., Cairns, N. J., Xie, X., Blazey, T. M., Holtzman, D. M., Santacruz, A., Buckles, V., Oliver, A., Moulder, K., Aisen, P. S., Ghetti, B., Klunk, W. E., McDade, E., . . . Morris, J. C. (2012). Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 367(9), 795-804. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202753>
- Bauters, F., Rietzschel, E. R., Hertegonne, K. B., & Chirinos, J. A. (2016). The Link Between Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep*, 18(1), 1. <https://doi.org/10.1007/s11883-015-0556-z>

- Beason-Held, L. L., Goh, J. O., An, Y., Kraut, M. A., O'Brien, R. J., Ferrucci, L., & Resnick, S. M. (2013). Changes in brain function occur years before the onset of cognitive impairment. *J Neurosci*, 33(46), 18008-18014. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1402-13.2013>
- Beishon, L. C., Hosford, P., Gurung, D., Brassard, P., Minhas, J. S., Robinson, T. G., Haunton, V., & Panerai, R. B. (2022). The role of the autonomic nervous system in cerebral blood flow regulation in dementia: A review. *Autonomic Neuroscience*, 240, 102985. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.autneu.2022.102985>
- Bellesi, M., de Vivo, L., Chini, M., Gilli, F., Tononi, G., & Cirelli, C. (2017). Sleep Loss Promotes Astrocytic Phagocytosis and Microglial Activation in Mouse Cerebral Cortex. *J Neurosci*, 37(21), 5263-5273. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3981-16.2017>
- Bender, A. R., Volkle, M. C., & Raz, N. (2016). Differential aging of cerebral white matter in middle-aged and older adults: A seven-year follow-up. *Neuroimage*, 125, 74-83. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.030>
- Bennett, I. J., Madden, D. J., Vaidya, C. J., Howard, D. V., & Howard, J. H., Jr. (2010). Age-related differences in multiple measures of white matter integrity: A diffusion tensor imaging study of healthy aging. *Hum Brain Mapp*, 31(3), 378-390. <https://doi.org/10.1002/hbm.20872>
- Berry, R. B., Budhiraja, R., Gottlieb, D. J., Gozal, D., Iber, C., Kapur, V. K., Marcus, C. L., Mehra, R., Parthasarathy, S., Quan, S. F., Redline, S., Strohl, K. P., Davidson Ward, S. L., Tangredi, M. M., & Medicine, A. A. o. S. (2012). Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*, 8(5), 597-619. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2172>
- Besedovsky, L., Lange, T., & Born, J. (2012). Sleep and immune function. *Pflugers Arch*, 463(1), 121-137. <https://doi.org/10.1007/s00424-011-1044-0>

- Bin, Y. S., Cistulli, P. A., & Ford, J. B. (2016). Population-Based Study of Sleep Apnea in Pregnancy and Maternal and Infant Outcomes. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 12(06), 871-877. <https://doi.org/doi:10.5664/jcsm.5890>
- Bir, S. C., Khan, M. W., Javalkar, V., Toledo, E. G., & Kelley, R. E. (2021). Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 30(8), 105864. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105864>
- Bixler, E. O., Vgontzas, A. N., Lin, H. M., Liao, D., Calhoun, S., Vela-Bueno, A., Fedok, F., Vlastic, V., & Graff, G. (2009). Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep*, 32(6), 731-736. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.6.731>
- Blackwell, T., Yaffe, K., Laffan, A., Redline, S., Ancoli-Israel, S., Ensrud, K. E., Song, Y., Stone, K. L., & Osteoporotic Fractures in Men Study, G. (2015). Associations between sleep-disordered breathing, nocturnal hypoxemia, and subsequent cognitive decline in older community-dwelling men: the Osteoporotic Fractures in Men Sleep Study. *J Am Geriatr Soc*, 63(3), 453-461. <https://doi.org/10.1111/jgs.13321>
- Bloom, G. S. (2014). Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol*, 71(4), 505-508. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5847>
- Boland, L. L., Shahar, E., Iber, C., Knopman, D. S., Kuo, T. F., & Nieto, F. J. (2002). Measures of cognitive function in persons with varying degrees of sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *J Sleep Res*, 11(3), 265-272.
- Bonsignore, M. R., Saaresranta, T., & Riha, R. L. (2019). Sex differences in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev*, 28(154). <https://doi.org/10.1183/16000617.0030-2019>

- Bozzali, M., Falini, A., Franceschi, M., Cercignani, M., Zuffi, M., Scotti, G., Comi, G., & Filippi, M. (2002). White matter damage in Alzheimer's disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72(6), 742-746.
- Braley, T. J., Dunietz, G. L., Chervin, R. D., Lisabeth, L. D., Skolarus, L. E., & Burke, J. F. (2018). Recognition and Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Older Americans. *J Am Geriatr Soc*, 66(7), 1296-1302. <https://doi.org/10.1111/jgs.15372>
- Brewster, G. S., Riegel, B., & Gehrman, P. R. (2018). Insomnia in the Older Adult. *Sleep Med Clin*, 13(1), 13-19. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.002>
- Brown, B. M., Rainey-Smith, S. R., Villemagne, V. L., Weinborn, M., Bucks, R. S., Sohrabi, H. R., Laws, S. M., Taddei, K., Macaulay, S. L., Ames, D., Fowler, C., Maruff, P., Masters, C. L., Rowe, C. C., & Martins, R. N. (2016). The Relationship between Sleep Quality and Brain Amyloid Burden. *Sleep*, 39(5), 1063-1068. <https://doi.org/10.5665/sleep.5756>
- Brown, N. T., Turner, J. M., & Kumar, S. (2018). The intrapartum and perinatal risks of sleep-disordered breathing in pregnancy: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 219(2), 147-161.e141. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.004>
- Bu, X. L., Liu, Y. H., Wang, Q. H., Jiao, S. S., Zeng, F., Yao, X. Q., Gao, D., Chen, J. C., & Wang, Y. J. (2015). Serum amyloid-beta levels are increased in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sci Rep*, 5, 13917. <https://doi.org/10.1038/srep13917>
- Bubu, O. M., Umasabor-Bubu, O. Q., Turner, A. D., Parekh, A., Mullins, A. E., Kam, K., Birckbichler, M. K., Mukhtar, F., Mbah, A. K., Williams, N. J., Rapoport, D. M., de Leon, M., Jean-Louis, G., Ayappa, I., Varga, A. W., & Osorio, R. S. (2020). Self-reported obstructive sleep apnea, amyloid and tau burden, and Alzheimer's disease time-dependent progression. *Alzheimers Dement*. <https://doi.org/10.1002/alz.12184>

- Bucks, R. S., Olaithe, M., & Eastwood, P. (2013). Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology*, *18*(1), 61-70. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02255.x>
- Burzynska, A. Z., Preuschhof, C., Backman, L., Nyberg, L., Li, S. C., Lindenberger, U., & Heekeren, H. R. (2010). Age-related differences in white matter microstructure: region-specific patterns of diffusivity. *Neuroimage*, *49*(3), 2104-2112. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.041>
- Cantero, J. L., Zaborszky, L., & Atienza, M. (2017). Volume Loss of the Nucleus Basalis of Meynert is Associated with Atrophy of Innervated Regions in Mild Cognitive Impairment. *Cereb Cortex*, *27*(8), 3881-3889. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw195>
- Canto Gde, L., Pachêco-Pereira, C., Aydinov, S., Major, P. W., Flores-Mir, C., & Gozal, D. (2015). Biomarkers associated with obstructive sleep apnea: A scoping review. *Sleep Med Rev*, *23*, 28-45. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.11.004>
- Castronovo, V., Scifo, P., Castellano, A., Aloia, M. S., Iadanza, A., Marelli, S., Cappa, S. F., Strambi, L. F., & Falini, A. (2014). White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment. *Sleep*, *37*(9), 1465-1475. <https://doi.org/10.5665/sleep.3994>
- Cayanan, E. A., Bartlett, D. J., Chapman, J. L., Hoyos, C. M., Phillips, C. L., & Grunstein, R. R. (2019). A review of psychosocial factors and personality in the treatment of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev*, *28*(152). <https://doi.org/10.1183/16000617.0005-2019>
- Chandrasekar, I., Tablizo, M. A., Witmans, M., Cruz, J. M., Cummins, M., & Estrellado-Cruz, W. (2022). Obstructive Sleep Apnea in Neonates. *Children (Basel)*, *9*(3). <https://doi.org/10.3390/children9030419>
- Chang, W.-P., Liu, M.-E., Chang, W.-C., Yang, A. C., Ku, Y.-C., Pai, J.-T., Huang, H.-L., & Tsai, S.-J. (2013). Sleep Apnea and the Risk of Dementia: A Population-Based 5-Year Follow-Up

Study in Taiwan. *PLoS One*, 8(10), e78655.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078655>

Chernyak, Y. (2020). Improving CPAP Adherence for Obstructive Sleep Apnea: A Practical Application Primer on CPAP Desensitization. *MedEdPORTAL*, 16, 10963.

https://doi.org/10.15766/mep_2374-8265.10963

Cross, N., Lampit, A., Pye, J., Grunstein, R. R., Marshall, N., & Naismith, S. L. (2017). Is Obstructive Sleep Apnoea Related to Neuropsychological Function in Healthy Older Adults? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*, 27(4), 389-402.

<https://doi.org/10.1007/s11065-017-9344-6>

D'Rozario, A. L., Galgut, Y., & Bartlett, D. J. (2016). An Update on Behavioural Interventions for Improving Adherence with Continuous Positive Airway Pressure in Adults. *Current Sleep Medicine Reports*, 2(3), 166-179. <https://doi.org/10.1007/s40675-016-0051-2>

Dafsari, F. S., & Jessen, F. (2020). Depression—an underrecognized target for prevention of dementia in Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry*, 10(1), 160.

<https://doi.org/10.1038/s41398-020-0839-1>

Darweesh, S. K. L., Wolters, F. J., Ikram, M. A., de Wolf, F., Bos, D., & Hofman, A. (2018). Inflammatory markers and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Alzheimers Dement*, 14(11), 1450-1459.

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.014>

de Vivo, L., Bellesi, M., Marshall, W., Bushong, E. A., Ellisman, M. H., Tononi, G., & Cirelli, C. (2017). Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle. *Science*, 355(6324), 507-510. <https://doi.org/10.1126/science.aah5982>

Dewan, N. A., Nieto, F. J., & Somers, V. K. (2015). Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest*, 147(1), 266-274. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0500>

- DiMatteo, M. R. (2004). Variations in Patients' Adherence to Medical Recommendations: A Quantitative Review of 50 Years of Research. *Medical Care*, 42(3), 200-209. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000114908.90348.f9>
- Dominguez, J. E., Krystal, A. D., & Habib, A. S. (2018). Obstructive Sleep Apnea in Pregnant Women: A Review of Pregnancy Outcomes and an Approach to Management. *Anesth Analg*, 127(5), 1167-1177. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000003335>
- Driscoll, I., Davatzikos, C., An, Y., Wu, X., Shen, D., Kraut, M., & Resnick, S. M. (2009). Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology*, 72(22), 1906-1913. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a82634>
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavedo, E., Crutch, S., Dartigues, J. F., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., . . . Jack, C. R., Jr. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*, 12(3), 292-323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
- Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., Bejanin, A., Bombois, S., Epelbaum, S., Teichmann, M., Habert, M. O., Nordberg, A., Blennow, K., Galasko, D., Stern, Y., Rowe, C. C., Salloway, S., Schneider, L. S., Cummings, J. L., & Feldman, H. H. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*, 20(6), 484-496. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00066-1)
- Dumont, M., Roy, M., Jodoin, P. M., Morency, F. C., Houde, J. C., Xie, Z., Bauer, C., Samad, T. A., Van Dijk, K. R. A., Goodman, J. A., & Descoteaux, M. (2019). Free Water in White Matter Differentiates MCI and AD From Control Subjects. *Front Aging Neurosci*, 11, 270. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00270>

- Eckert, D. J., & Malhotra, A. (2008). Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*, 5(2), 144-153. <https://doi.org/10.1513/pats.200707-114MG>
- Edde, M., Theaud, G., Rheault, F., Dilharreguy, B., Helmer, C., Dartigues, J. F., Amieva, H., Allard, M., Descoteaux, M., & Catheline, G. (2020). Free water: A marker of age-related modifications of the cingulum white matter and its association with cognitive decline. *PLoS One*, 15(11), e0242696. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242696>
- Edwards III, G. A., Gamez, N., Escobedo Jr., G., Calderon, O., & Moreno-Gonzalez, I. (2019). Modifiable Risk Factors for Alzheimer's Disease [Review]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00146>
- Espiritu, J., Ordaz, E., & Dettenmeier, P. (2020). Evaluation of a Desensitization Program for Continuous Positive Airway Pressure–Intolerant Patients. *The Journal for Nurse Practitioners*, 16(7), e97-e103. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2020.04.016>
- Fellgiebel, A., Wille, P., Muller, M. J., Winterer, G., Scheurich, A., Vucurevic, G., Schmidt, L. G., & Stoeter, P. (2004). Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 18(1), 101-108. <https://doi.org/10.1159/000077817>
- Fernandes, A., Tábuas-Pereira, M., Duro, D., Lima, M., Gens, H., Santiago, B., Durães, J., Almeida, M. R., Leitão, M. J., Baldeiras, I., & Santana, I. (2020). C-reactive protein as a predictor of mild cognitive impairment conversion into Alzheimer's disease dementia. *Exp Gerontol*, 138, 111004. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111004>
- Fischer, P., Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Hoenigschnabl, S., Gelpi, E., Krampla, W., & Tragl, K. H. (2007). Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*, 68(4), 288-291. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252358.03285.9d>

- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Holland, D., Brewer, J. B., & Dale, A. M. (2009). One-year brain atrophy evident in healthy aging. *J Neurosci*, 29(48), 15223-15231. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3252-09.2009>
- Gagnon, K., Baril, A.-A., Gagnon, J. F., Fortin, M., Decary, A., Lafond, C., Desautels, A., Montplaisir, J., & Gosselin, N. (2014). Cognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Pathol Biol (Paris)*, 62(5), 233-240. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.05.015>
- Gale, S. A., Acar, D., & Daffner, K. R. (2018). Dementia. *Am J Med*, 131(10), 1161-1169. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.022>
- Gelber, R. P., Redline, S., Ross, G. W., Petrovitch, H., Sonnen, J. A., Zarow, C., Uyehara-Lock, J. H., Masaki, K. H., Launer, L. J., & White, L. R. (2015). Associations of brain lesions at autopsy with polysomnography features before death. *Neurology*, 84(3), 296-303. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001163>
- George, K. M., Maillard, P., Gilsanz, P., Fletcher, E., Peterson, R. L., Fong, J., Mayeda, E. R., Mungas, D. M., Barnes, L. L., Glymour, M. M., DeCarli, C., & Whitmer, R. A. (2023). Association of Early Adulthood Hypertension and Blood Pressure Change With Late-Life Neuroimaging Biomarkers. *JAMA Netw Open*, 6(4), e236431. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.6431>
- Golay, A., Girard, A., Grandin, S., Métrailler, J. C., Victorion, M., Lebas, P., Ybarra, J., & Rochat, T. (2006). A new educational program for patients suffering from sleep apnea syndrome. *Patient Educ Couns*, 60(2), 220-227. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2005.01.007>
- Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., Decarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., Launer, L. J., Laurent, S., Lopez, O. L., Nyenhuis, D., Petersen, R. C., Schneider, J. A., Tzourio, C., Arnett, D. K., Bennett, D. A., Chui, H. C., Higashida, R. T., Lindquist, R., Nilsson, P. M., . . . Seshadri, S. (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american

stroke association. *Stroke*, 42(9), 2672-2713.

<https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>

Gosselin, N., Baril, A.-A., Osorio, R. S., Kaminska, M., & Carrier, J. (2019). Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Cognitive Decline in Older Adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 199(2), 142-148. <https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0204PP>

Gosselin, N., De Beaumont, L., Gagnon, K., Baril, A.-A., Mongrain, V., Blais, H., Montplaisir, J., Gagnon, J. F., Pelleieux, S., Poirier, J., & Carrier, J. (2016). BDNF Val66Met Polymorphism Interacts with Sleep Consolidation to Predict Ability to Create New Declarative Memories. *J Neurosci*, 36(32), 8390-8398. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4432-15.2016>

Gozal, D., Daniel, J. M., & Dohanich, G. P. (2001). Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat. *J Neurosci*, 21(7), 2442-2450.

<https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-07-02442.2001>

Grau-Rivera, O., Operto, G., Falcón, C., Sánchez-Benavides, G., Cacciaglia, R., Brugulat-Serrat, A., Gramunt, N., Salvadó, G., Suárez-Calvet, M., Minguillon, C., Iranzo, Á., Gispert, J. D., & Molinuevo, J. L. (2020). Association between insomnia and cognitive performance, gray matter volume, and white matter microstructure in cognitively unimpaired adults.

Alzheimers Res Ther, 12(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0547-3>

Grundman, M., Petersen, R. C., Ferris, S. H., Thomas, R. G., Aisen, P. S., Bennett, D. A., Foster, N. L., Jack, C. R., Jr., Galasko, D. R., Doody, R., Kaye, J., Sano, M., Mohs, R., Gauthier, S., Kim, H. T., Jin, S., Schultz, A. N., Schafer, K., Mulnard, R., . . . Thal, L. J. (2004). Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol*, 61(1), 59-66. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.1.59>

- Guay-Gagnon, M., Vat, S., Forget, M. F., Tremblay-Gravel, M., Ducharme, S., Nguyen, Q. D., & Desmarais, P. (2022). Sleep apnea and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res*, *31*(5), e13589. <https://doi.org/10.1111/jsr.13589>
- Guillozet, A. L., Weintraub, S., Mash, D. C., & Mesulam, M. M. (2003). Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, *60*(5), 729-736. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.5.729>
- Gullett, J. M., O'Shea, A., Lamb, D. G., Porges, E. C., O'Shea, D. M., Pasternak, O., Cohen, R. A., & Woods, A. J. (2020). The association of white matter free water with cognition in older adults. *Neuroimage*, *219*, 117040. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117040>
- Hajak, G., Klingelhöfer, J., Schulz-Varzegi, M., Sander, D., & Rütger, E. (1996). Sleep apnea syndrome and cerebral hemodynamics. *Chest*, *110*(3), 670-679. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8797410>
- Heinzer, R., Gaudreau, H., Decary, A., Sforza, E., Petit, D., Morisson, F., & Montplaisir, J. (2001). Slow-wave activity in sleep apnea patients before and after continuous positive airway pressure treatment: contribution to daytime sleepiness. *Chest*, *119*(6), 1807-1813.
- Heinzer, R., Vat, S., Marques-Vidal, P., Marti-Soler, H., Andries, D., Tobback, N., Mooser, V., Preisig, M., Malhotra, A., Waeber, G., Vollenweider, P., Tafti, M., & Haba-Rubio, J. (2015). Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*, *3*(4), 310-318. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00043-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00043-0)
- Himali, J. J., Baril, A.-A., Cavuoto, M. G., Yiallourou, S., Wiedner, C. D., Himali, D., DeCarli, C., Redline, S., Beiser, A. S., Seshadri, S., & Pase, M. P. (2023). Association Between Slow-Wave Sleep Loss and Incident Dementia. *JAMA Neurology*, *80*(12), 1326-1333. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.3889>

- Hossmann, K. A. (1999). The hypoxic brain. Insights from ischemia research. *Adv Exp Med Biol*, 474, 155-169.
- Huang, T., Lin, B. M., Markt, S. C., Stampfer, M. J., Laden, F., Hu, F. B., Tworoger, S. S., & Redline, S. (2018). Sex differences in the associations of obstructive sleep apnoea with epidemiological factors. *The European respiratory journal*, 51(3), 1702421. <https://doi.org/10.1183/13993003.02421-2017>
- Huang, Z. W., Zeng, H. X., Huang, Y. P., Wang, T. Z., Huang, W. S., Huang, Y. F., Lin, L., & Li, H. (2023). The relationship between obstructive sleep apnea and circulating tau levels: A meta-analysis. *Brain Behav*, 13(4), e2972. <https://doi.org/10.1002/brb3.2972>
- Iglesias, J. E., Augustinack, J. C., Nguyen, K., Player, C. M., Player, A., Wright, M., Roy, N., Frosch, M. P., McKee, A. C., Wald, L. L., Fischl, B., Van Leemput, K., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2015). A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage*, 115, 117-137. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.042>
- Imani, M. M., Sadeghi, M., Farokhzadeh, F., Khazaie, H., Brand, S., Dürsteler, K. M., Brühl, A., & Sadeghi-Bahmani, D. (2021). Evaluation of Blood Levels of C-Reactive Protein Marker in Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Life (Basel)*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/life11040362>
- Imani, M. M., Sadeghi, M., Mohammadi, M., Brühl, A. B., Sadeghi-Bahmani, D., & Brand, S. (2022). Association of Blood MCP-1 Levels with Risk of Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*, 58(9). <https://doi.org/10.3390/medicina58091266>
- Innes, C. R., Kelly, P. T., Hlavac, M., Melzer, T. R., & Jones, R. D. (2015). Decreased Regional Cerebral Perfusion in Moderate-Severe Obstructive Sleep Apnoea during Wakefulness. *Sleep*, 38(5), 699-706. <https://doi.org/10.5665/sleep.4658>

- Jack, C. R., Jr. (2023). *Revised Criteria for Diagnosis and Staging of Alzheimer's Disease: Alzheimer's Association Workgroup*. <https://aaic.alz.org/diagnostic-criteria.asp>
- Jack, C. R., Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., & Sperling, R. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 14(4), 535-562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Shaw, L. M., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Lesnick, T. G., Pankratz, V. S., Donohue, M. C., & Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*, 12(2), 207-216. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70291-0)
- Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 9(1), 119-128. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70299-6)
- Javanshiri, K., Waldö, M. L., Friberg, N., Sjövall, F., Wickerström, K., Haglund, M., & Englund, E. (2018). Atherosclerosis, Hypertension, and Diabetes in Alzheimer's Disease, Vascular dementia, and Mixed Dementia: Prevalence and Presentation. *J Alzheimers Dis*, 66(4), 1753. <https://doi.org/10.3233/jad-189011>
- Jehan, S., Auguste, E., Pandi-Perumal, S. R., Kalinowski, J., Myers, A. K., Zizi, F., Rajanna, M. G., Jean-Louis, G., & McFarlane, S. I. (2017). Depression, Obstructive Sleep Apnea and Psychosocial Health. *Sleep Med Disord*, 1(3).

- Jehan, S., Auguste, E., Zizi, F., Pandi-Perumal, S. R., Gupta, R., Attarian, H., Jean-Louis, G., & McFarlane, S. I. (2016). Obstructive Sleep Apnea: Women's Perspective. *J Sleep Med Disord*, 3(6).
- Jehan, S., Zizi, F., Pandi-Perumal, S. R., Wall, S., Auguste, E., Myers, A. K., Jean-Louis, G., & McFarlane, S. I. (2017). Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Implications for Public Health. *Sleep Med Disord*, 1(4).
- Jessen, F., Feyen, L., Freymann, K., Tepest, R., Maier, W., Heun, R., Schild, H. H., & Scheef, L. (2006). Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiol Aging*, 27(12), 1751-1756.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.010>
- Jonas, D. E., Amick, H. R., Feltner, C., Weber, R. P., Arvanitis, M., Stine, A., Lux, L., & Harris, R. P. (2017). Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*, 317(4), 415-433.
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.19635>
- Ju, Y. E., Finn, M. B., Sutphen, C. L., Herries, E. M., Jerome, G. M., Ladenson, J. H., Crimmins, D. L., Fagan, A. M., & Holtzman, D. M. (2016). Obstructive sleep apnea decreases central nervous system-derived proteins in the cerebrospinal fluid. *Ann Neurol*, 80(1), 154-159.
<https://doi.org/10.1002/ana.24672>
- Kaneshwaran, K., Olah, M., Tasaki, S., Yu, L., Bradshaw, E. M., Schneider, J. A., Buchman, A. S., Bennett, D. A., De Jager, P. L., & Lim, A. S. P. (2019). Sleep fragmentation, microglial aging, and cognitive impairment in adults with and without Alzheimer's dementia. *Sci Adv*, 5(12), eaax7331. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax7331>
- Kang, J. E., Lim, M. M., Bateman, R. J., Lee, J. J., Smyth, L. P., Cirrito, J. R., Fujiki, N., Nishino, S., & Holtzman, D. M. (2009). Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*, 326(5955), 1005-1007. <https://doi.org/10.1126/science.1180962>

- Katz, E. S., Mitchell, R. B., & D'Ambrosio, C. M. (2012). Obstructive sleep apnea in infants. *Am J Respir Crit Care Med*, 185(8), 805-816. <https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1455CI>
- Kiliaan, A. J., Arnoldussen, I. A., & Gustafson, D. R. (2014). Adipokines: a link between obesity and dementia? *Lancet Neurol*, 13(9), 913-923. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70085-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70085-7)
- Kim, N. H., Cho, N. H., Yun, C. H., Lee, S. K., Yoon, D. W., Cho, H. J., Ahn, J. H., Seo, J. A., Kim, S. G., Choi, K. M., Baik, S. H., Choi, D. S., & Shin, C. (2013). Association of obstructive sleep apnea and glucose metabolism in subjects with or without obesity. *Diabetes Care*, 36(12), 3909-3915. <https://doi.org/10.2337/dc13-0375>
- Kim, T. W., Jeong, J. H., & Hong, S. C. (2015). The impact of sleep and circadian disturbance on hormones and metabolism. *Int J Endocrinol*, 2015, 591729. <https://doi.org/10.1155/2015/591729>
- Kline, C. E. (2014). The Bidirectional Relationship Between Exercise and Sleep: Implications for Exercise Adherence and Sleep Improvement. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 8(6), 375-379. <https://doi.org/10.1177/1559827614544437>
- Krishnan, V., Dixon-Williams, S., & Thornton, J. D. (2014). Where there is smoke...there is sleep apnea: exploring the relationship between smoking and sleep apnea. *Chest*, 146(6), 1673-1680. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0772>
- Krüger, M., Obst, A., Ittermann, T., Bernhardt, O., Ivanovska, T., Zygmunt, M., Ewert, R., Fietze, I., Penzel, T., Biffar, R., & Daboul, A. (2023). Menopause Is Associated with Obstructive Sleep Apnea in a Population-Based Sample from Mecklenburg-Western Pomerania, Germany. *J Clin Med*, 12(6). <https://doi.org/10.3390/jcm12062101>
- La Joie, R., Perrotin, A., de La Sayette, V., Egret, S., Doeuvre, L., Belliard, S., Eustache, F., Desgranges, B., & Chételat, G. (2013). Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive

- impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *NeuroImage: Clinical*, 3, 155-162. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.08.007>
- Lai, K. S. P., Liu, C. S., Rau, A., Lanctôt, K. L., Köhler, C. A., Pakosh, M., Carvalho, A. F., & Herrmann, N. (2017). Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of 175 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88(10), 876-882. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316201>
- Le Bihan, D., Mangin, J. F., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N., & Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*, 13(4), 534-546.
- Lee, C. H. K., Leow, L. C., Song, P. R., Li, H., & Ong, T. H. (2017). Acceptance and Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Therapy in patients with Obstructive Sleep Apnea (OSA) in a Southeast Asian privately funded healthcare system. *Sleep Sci*, 10(2), 57-63. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20170010>
- Legault, J., Thompson, C., Martineau-Dussault, M.-È., André, C., Baril, A.-A., Martinez Villar, G., Carrier, J., & Gosselin, N. (2021). Obstructive Sleep Apnea and Cognitive Decline: A Review of Potential Vulnerability and Protective Factors. *Brain Sciences*, 11(6), 706. <https://www.mdpi.com/2076-3425/11/6/706>
- Legault, J., Thompson, C., Moullec, G., Baril, A.-A., Martineau-Dussault, M.-È., André, C., Marchi, N. A., Cross, N., Dang-Vu, T. T., Carrier, J., & Gosselin, N. (2023). Age- and sex-specific associations between obstructive sleep apnea risk and cognitive decline in middle-aged and older adults: A 3-year longitudinal analysis of the Canadian longitudinal study on aging. *Sleep Medicine*, 112, 77-87. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.09.029>

- Leng, F., & Edison, P. (2021). Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nature Reviews Neurology*, 17(3), 157-172.
<https://doi.org/10.1038/s41582-020-00435-y>
- Leng, Y., McEvoy, C. T., Allen, I. E., & Yaffe, K. (2017). Association of Sleep-Disordered Breathing With Cognitive Function and Risk of Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*, 74(10), 1237-1245.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2180>
- Lennon, M. J., Lam, B. C. P., Lipnicki, D. M., Crawford, J. D., Peters, R., Schutte, A. E., Brodaty, H., Thalamuthu, A., Rydberg-Sterner, T., Najar, J., Skoog, I., Riedel-Heller, S. G., Röhr, S., Pabst, A., Lobo, A., De-la-Cámara, C., Lobo, E., Bello, T., Gureje, O., . . . Sachdev, P. S. S. (2023). Use of Antihypertensives, Blood Pressure, and Estimated Risk of Dementia in Late Life: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *JAMA Network Open*, 6(9), e2333353-e2333353. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.33353>
- Li, K., Wei, P., Qin, Y., & Wei, Y. (2017). Is C-reactive protein a marker of obstructive sleep apnea?: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 96(19), e6850.
<https://doi.org/10.1097/md.0000000000006850>
- Li, L., Zhao, K., Hua, J., & Li, S. (2018). Association between Sleep-Disordered Breathing during Pregnancy and Maternal and Fetal Outcomes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*, 9, 91. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00091>
- Liang, D., Bhatta, S., Gerzanich, V., & Simard, J. M. (2007). Cytotoxic edema: mechanisms of pathological cell swelling. *Neurosurg Focus*, 22(5), E2.
<https://doi.org/10.3171/foc.2007.22.5.3>
- Liguori, C., Chiaravalloti, A., Izzi, F., Nuccetelli, M., Bernardini, S., Schillaci, O., Mercuri, N. B., & Placidi, F. (2017). Sleep apnoeas may represent a reversible risk factor for amyloid-beta pathology. *Brain*, 140(12), e75. <https://doi.org/10.1093/brain/awx281>

- Lim, A. S., Kowgier, M., Yu, L., Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2013). Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons. *Sleep*, 36(7), 1027-1032. <https://doi.org/10.5665/sleep.2802>
- Lin, H.-S., Prasad, A. S., Pan, C.-J. G., & Rowley, J. A. (2007). Factors Associated With Noncompliance to Treatment With Positive Airway Pressure. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 133(1), 69-72. <https://doi.org/10.1001/archotol.133.1.69>
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., . . . Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*, 390(10113), 2673-2734. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31363-6)
- Lockhart, S. N., & DeCarli, C. (2014). Structural imaging measures of brain aging. *Neuropsychol Rev*, 24(3), 271-289. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9268-3>
- Lozo, T., Komnenov, D., Badr, M. S., & Mateika, J. H. (2017). Sex differences in sleep disordered breathing in adults. *Respir Physiol Neurobiol*, 245, 65-75. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2016.11.001>
- Mackiewicz, M., Shockley, K. R., Romer, M. A., Galante, R. J., Zimmerman, J. E., Naidoo, N., Baldwin, D. A., Jensen, S. T., Churchill, G. A., & Pack, A. I. (2007). Macromolecule biosynthesis: a key function of sleep. *Physiol Genomics*, 31(3), 441-457. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00275.2006>
- Madden, D. J., Bennett, I. J., Burzynska, A., Potter, G. G., Chen, N. K., & Song, A. W. (2012). Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. *Biochim Biophys Acta*, 1822(3), 386-400. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.08.003>

- Mahalakshmi, B., Maurya, N., Lee, S. D., & Bharath Kumar, V. (2020). Possible Neuroprotective Mechanisms of Physical Exercise in Neurodegeneration. *Int J Mol Sci*, 21(16).
<https://doi.org/10.3390/ijms21165895>
- Mansukhani, M. P., Kolla, B. P., & Somers, V. K. (2019). Hypertension and Cognitive Decline: Implications of Obstructive Sleep Apnea. *Front Cardiovasc Med*, 6, 96.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00096>
- Marchi, N. A., Solelhac, G., Berger, M., Haba-Rubio, J., Gosselin, N., Vollenweider, P., Marques-Vidal, P., Popp, J., Gunten, A. v., Preisig, M., Draganski, B., & Heinzer, R. (2023). Obstructive sleep apnoea and 5-year cognitive decline in the elderly. *European Respiratory Journal*, 61(4), 2201621. <https://doi.org/10.1183/13993003.01621-2022>
- Marcus, C. L., Brooks, L. J., Draper, K. A., Gozal, D., Halbower, A. C., Jones, J., Schechter, M. S., Sheldon, S. H., Spruyt, K., Ward, S. D., Lehmann, C., & Shiffman, R. N. (2012). Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*, 130(3), 576-584. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1671>
- Matthews, K. A., Xu, W., Gaglioti, A. H., Holt, J. B., Croft, J. B., Mack, D., & McGuire, L. C. (2019). Racial and ethnic estimates of Alzheimer's disease and related dementias in the United States (2015-2060) in adults aged ≥ 65 years. *Alzheimers Dement*, 15(1), 17-24.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.3063>
- McGrattan, A. M., Pakpahan, E., Siervo, M., Mohan, D., Reidpath, D. D., Prina, M., Allotey, P., Zhu, Y., Shulin, C., Yates, J., Paddick, S. M., Robinson, L., & Stephan, B. C. M. (2022). Risk of conversion from mild cognitive impairment to dementia in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement (N Y)*, 8(1), e12267. <https://doi.org/10.1002/trc2.12267>
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the

- auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944. <https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.939>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Merone, L., Tsey, K., Russell, D., & Nagle, C. (2022). Sex Inequalities in Medical Research: A Systematic Scoping Review of the Literature. *Womens Health Rep (New Rochelle)*, 3(1), 49-59. <https://doi.org/10.1089/whr.2021.0083>
- Miao, A., Luo, T., Hsieh, B., Edge, C. J., Gridley, M., Wong, R. T. C., Constandinou, T. G., Wisden, W., & Franks, N. P. (2024). Brain clearance is reduced during sleep and anesthesia. *Nature Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01638-y>
- Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*, 119(4), 252-265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x>
- Montal, V., Vilaplana, E., Alcolea, D., Pegueroles, J., Pasternak, O., Gonzalez-Ortiz, S., Clarimon, J., Carmona-Iragui, M., Illan-Gala, I., Morenas-Rodriguez, E., Ribosa-Nogue, R., Sala, I., Sanchez-Saudinos, M. B., Garcia-Sebastian, M., Villanua, J., Izagirre, A., Estanga, A., Ecay-Torres, M., Iriando, A., . . . Fortea, J. (2018). Cortical microstructural changes along the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement*, 14(3), 340-351. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.013>

- Montesi, S. B., Edwards, B. A., Malhotra, A., & Bakker, J. P. (2012). The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med, 8*(5), 587-596.
<https://doi.org/10.5664/jcsm.2170>
- Morin, V., Hozer, F., & Costemale-Lacoste, J. F. (2018). The effects of ghrelin on sleep, appetite, and memory, and its possible role in depression: A review of the literature. *L'Encéphale, 44*(3), 256-263. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.10.012>
- Mosconi, L., Rahman, A., Diaz, I., Wu, X., Scheyer, O., Hristov, H. W., Vallabhajosula, S., Isaacson, R. S., de Leon, M. J., & Brinton, R. D. (2018). Increased Alzheimer's risk during the menopause transition: A 3-year longitudinal brain imaging study. *PLoS One, 13*(12), e0207885. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207885>
- Neckelmann, D., Mykletun, A., & Dahl, A. A. (2007). Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. *Sleep, 30*(7), 873-880.
<https://doi.org/10.1093/sleep/30.7.873>
- Nemy, M., Dyrba, M., Brosseron, F., Buerger, K., Dechent, P., Dobisch, L., Ewers, M., Fliessbach, K., Glanz, W., Goerss, D., Heneka, M. T., Hetzer, S., Incesoy, E. I., Janowitz, D., Kilimann, I., Laske, C., Maier, F., Munk, M. H., Perneczky, R., . . . Ferreira, D. (2022). Cholinergic white matter pathways along the Alzheimer's disease continuum. *Brain, 146*(5), 2075-2088. <https://doi.org/10.1093/brain/awac385>
- Nianogo, R. A., Rosenwohl-Mack, A., Yaffe, K., Carrasco, A., Hoffmann, C. M., & Barnes, D. E. (2022). Risk Factors Associated With Alzheimer Disease and Related Dementias by Sex and Race and Ethnicity in the US. *JAMA Neurology, 79*(6), 584-591.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.0976>

- Nie, S., Peng, D. C., Gong, H. H., Li, H. J., Chen, L. T., & Ye, C. L. (2017). Resting cerebral blood flow alteration in severe obstructive sleep apnoea: an arterial spin labelling perfusion fMRI study. *Sleep Breath, 21*(2), 487-495. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1474-9>
- Nymo, S., Kleppe, M. M., Coutinho, S. R., Rehfeld, J. F., Kulseng, B., & Martins, C. (2021). Association between habitual sleep duration/quality and appetite markers in individuals with obesity. *Physiology & Behavior, 232*, 113345. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113345>
- Oberlin, L. E., Erickson, K. I., Mackey, R., Klunk, W. E., Aizenstein, H., Lopresti, B. J., Kuller, L. H., Lopez, O. L., & Snitz, B. E. (2021). Peripheral inflammatory biomarkers predict the deposition and progression of amyloid- β in cognitively unimpaired older adults. *Brain Behav Immun, 95*, 178-189. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.03.015>
- Ofori, E., DeKosky, S. T., Febo, M., Colon-Perez, L., Chakrabarty, P., Duara, R., Adjouadi, M., Golde, T. E., & Vaillancourt, D. E. (2019). Free-water imaging of the hippocampus is a sensitive marker of Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin, 24*, 101985. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101985>
- Osorio, R. S., Gumb, T., Pirraglia, E., Varga, A. W., Lu, S. E., Lim, J., Wohlleber, M. E., Ducca, E. L., Koushyk, V., Glodzik, L., Mosconi, L., Ayappa, I., Rapoport, D. M., & de Leon, M. J. (2015). Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology, 84*(19), 1964-1971. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001566>
- Osorio, R. S., Martínez-García, M., & Rapoport, D. M. (2022). Sleep apnoea in the elderly: a great challenge for the future. *Eur Respir J, 59*(4). <https://doi.org/10.1183/13993003.01649-2021>
- Pamidi, S., Marc, I., Simoneau, G., Lavigne, L., Olha, A., Benedetti, A., Sériès, F., Fraser, W., Audibert, F., Bujold, E., Gagnon, R., Schwartzman, K., & Kimoff, R. J. (2016). Maternal sleep-disordered breathing and the risk of delivering small for gestational age infants: a

- prospective cohort study. *Thorax*, 71(8), 719-725. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208038>
- Parish, J. M., & Somers, V. K. (2004). Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*, 79(8), 1036-1046. <https://doi.org/10.4065/79.8.1036>
- Pase, M. P., Harrison, S., Misialek, J. R., Kline, C. E., Cavuoto, M., Baril, A.-A., Yiallourou, S., Bisson, A., Himali, D., Leng, Y., Yang, Q., Seshadri, S., Beiser, A., Gottesman, R. F., Redline, S., Lopez, O., Lutsey, P. L., Yaffe, K., Stone, K. L., . . . Himali, J. J. (2023). Sleep Architecture, Obstructive Sleep Apnea, and Cognitive Function in Adults. *JAMA Netw Open*, 6(7), e2325152. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.25152>
- Pase, M. P., Himali, J. J., Grima, N. A., Beiser, A. S., Satizabal, C. L., Aparicio, H. J., Thomas, R. J., Gottlieb, D. J., Auerbach, S. H., & Seshadri, S. (2017). Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. *Neurology*, 89(12), 1244-1250. <https://doi.org/doi:10.1212/WNL.0000000000004373>
- Pasternak, O., Sochen, N., Gur, Y., Intrator, N., & Assaf, Y. (2009). Free water elimination and mapping from diffusion MRI. *Magn Reson Med*, 62(3), 717-730. <https://doi.org/10.1002/mrm.22055>
- Patel, J., & Guilleminault, C. (2016). Obstructive sleep apnea. In *International Neurology* (pp. 610-612). <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781118777329.ch151>
- Peppard, P. E., Young, T., Barnet, J. H., Palta, M., Hagen, E. W., & Hla, K. M. (2013). Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*, 177(9), 1006-1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
- Peppard, P. E., Young, T., Palta, M., Dempsey, J., & Skatrud, J. (2000). Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *Jama*, 284(23), 3015-3021.
- Peters, R. (2006). Ageing and the brain. *Postgrad Med J*, 82(964), 84-88. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.036665>

- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256(3), 183-194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangelos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 9 Suppl 1, 65-69. <https://doi.org/10.1017/s1041610297004717>
- Pflanz, C.-P., Tozer, D. J., Harshfield, E. L., Tay, J., Farooqi, S., & Markus, H. S. (2022). Central obesity is selectively associated with cerebral gray matter atrophy in 15,634 subjects in the UK Biobank. *International Journal of Obesity*, 46(5), 1059-1067. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00992-2>
- Pien, G. W., Pack, A. I., Jackson, N., Maislin, G., Macones, G. A., & Schwab, R. J. (2014). Risk factors for sleep-disordered breathing in pregnancy. *Thorax*, 69(4), 371-377. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202718>
- Pierpaoli, C., Jezzard, P., Basser, P. J., Barnett, A., & Di Chiro, G. (1996). Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*, 201(3), 637-648. <https://doi.org/10.1148/radiology.201.3.8939209>
- Pini, L., Pievani, M., Bocchetta, M., Altomare, D., Bosco, P., Cavedo, E., Galluzzi, S., Marizzoni, M., & Frisoni, G. B. (2016). Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing Res Rev*, 30, 25-48. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.01.002>
- Raichlen, D. A., Aslan, D. H., Sayre, M. K., Bharadwaj, P. K., Ally, M., Maltagliati, S., Lai, M. H. C., Wilcox, R. R., Klimentidis, Y. C., & Alexander, G. E. (2023). Sedentary Behavior and Incident Dementia Among Older Adults. *Jama*, 330(10), 934-940. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.15231>
- Reid, M., Maras, J. E., Shea, S., Wood, A. C., Castro-Diehl, C., Johnson, D. A., Huang, T., Jacobs, D. R., Jr., Crawford, A., St-Onge, M. P., & Redline, S. (2019). Association between diet

- quality and sleep apnea in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Sleep*, 42(1).
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsy194>
- Reuveni, H., Simon, T., Tal, A., Elhayany, A., & Tarasiuk, A. (2002). Health Care Services Utilization in Children With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pediatrics*, 110(1), 68-72.
<https://doi.org/10.1542/peds.110.1.68>
- Richards, D., Bartlett, D. J., Wong, K., Malouff, J., & Grunstein, R. R. (2007). Increased adherence to CPAP with a group cognitive behavioral treatment intervention: a randomized trial. *Sleep*, 30(5), 635-640. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.5.635>
- Rose, K. M., & Lorenz, R. (2010). Sleep disturbances in dementia. *J Gerontol Nurs*, 36(5), 9-14.
<https://doi.org/10.3928/00989134-20100330-05>
- Rosenzweig, I., Glasser, M., Polsek, D., Leschziner, G. D., Williams, S. C., & Morrell, M. J. (2015). Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *Lancet Respir Med*, 3(5), 404-414.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00090-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00090-9)
- Roth, T. (2007). Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med*, 3(5 Suppl), S7-10.
- Roy, B., Ehlert, L., Mullur, R., Freeby, M. J., Woo, M. A., Kumar, R., & Choi, S. (2020). Regional Brain Gray Matter Changes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Sci Rep*, 10(1), 9925. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67022-5>
- Sanapo, L., Hackethal, S., Bublitz, M. H., Sawyer, K., Garbazza, C., Nagasunder, A., Gonzalez, M., & Bourjeily, G. (2024). Maternal sleep disordered breathing and offspring growth outcome: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 73, 101868.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.smr.2023.101868>
- Sánchez-Benavides, G., Grau-Rivera, O., Suárez-Calvet, M., Minguillon, C., Cacciaglia, R., Gramunt, N., Falcon, C., Camí, J., Operto, G., Skouras, S., Fauria, K., Brugulat-Serrat, A., Salvadó, G., Polo, A., Tenas, L., Marne, P., Gotsens, X., Menchón, T., Soteras, A., . . .

- Study, A. (2018). Brain and cognitive correlates of subjective cognitive decline-plus features in a population-based cohort. *Alzheimer's Research & Therapy*, 10(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0449-9>
- Sánchez-de-la-Torre, M., Campos-Rodriguez, F., & Barbé, F. (2013). Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med*, 1(1), 61-72. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(12\)70051-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(12)70051-6)
- Santos, C. Y., Lim, Y. Y., Wu, W. C., Machan, J. T., Polynice, S., Schindler, R., Maruff, P., & Snyder, P. J. (2016). Resting-State Cardiac Workload is Related to Both Increased Neocortical Aggregation of Amyloid- β and Relative Impairments in Spatial Working Memory in Pre-Clinical Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 50(1), 127-131. <https://doi.org/10.3233/jad-150576>
- Scahill, R. I., Frost, C., Jenkins, R., Whitwell, J. L., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2003). A Longitudinal Study of Brain Volume Changes in Normal Aging Using Serial Registered Magnetic Resonance Imaging. *Arch Neurol*, 60(7), 989-994. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.7.989>
- Schumacher, J., Ray, N. J., Hamilton, C. A., Donaghy, P. C., Firbank, M., Roberts, G., Allan, L., Durcan, R., Barnett, N., O'Brien, J. T., Taylor, J. P., & Thomas, A. J. (2022). Cholinergic white matter pathways in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Brain*, 145(5), 1773-1784. <https://doi.org/10.1093/brain/awab372>
- Schutte-Rodin, S., Broch, L., Buysse, D., Dorsey, C., & Sateia, M. (2008). Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*, 4(5), 487-504.
- Senaratna, C. V., Perret, J. L., Lodge, C. J., Lowe, A. J., Campbell, B. E., Matheson, M. C., Hamilton, G. S., & Dharmage, S. C. (2017). Prevalence of obstructive sleep apnea in the

general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*, 34, 70-81.

<https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.07.002>

Sexton, C. E., Kalu, U. G., Filippini, N., Mackay, C. E., & Ebmeier, K. P. (2011). A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 32(12), 2322.e2325-2318. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.019>

Shaukat, R., Gamal, Y., Ali, A., & Mohamed, S. (2022). Adherence to Positive Airway Pressure Therapy in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Cureus*, 14(6), e25946.

<https://doi.org/10.7759/cureus.25946>

Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Shipley, M., Brunner, E. J., Elbaz, A., Sabia, S., & Kivimaki, M. (2018). Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II Study. *Alzheimers Dement*, 14(2), 178-186. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.06.2637>

Sivanandam, T. M., & Thakur, M. K. (2012). Traumatic brain injury: A risk factor for Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(5), 1376-1381.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.02.013>

Snowdon, D. A., Greiner, L. H., Mortimer, J. A., Riley, K. P., Greiner, P. A., & Markesbery, W. R. (1997). Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *Jama*, 277(10), 813-817.

Soori, R., Baikunje, N., D'sa, I., Bhushan, N., Nagabhushana, B., & Hosmane, G. B. (2022). Pitfalls of AHI system of severity grading in obstructive sleep apnoea. *Sleep Sci*, 15(Spec 1), 285-288. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20220001>

Stansbury, R. C., & Strollo, P. J. (2015). Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis*, 7(9), E298-310. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.09.13>

Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*, 8(3), 448-460.

- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 11(11), 1006-1012. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70191-6)
- Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437(7063), 1272-1278. <https://doi.org/10.1038/nature04286>
- Stranks, E. K., & Crowe, S. F. (2016). The Cognitive Effects of Obstructive Sleep Apnea: An Updated Meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*, 31(2), 186-193. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv087>
- Sweetman, A., Lack, L., & Bastien, C. (2019). Co-Morbid Insomnia and Sleep Apnea (COMISA): Prevalence, Consequences, Methodological Considerations, and Recent Randomized Controlled Trials. *Brain Sci*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/brainsci9120371>
- Tai, X. Y., Torzillo, E., Lyall, D. M., Manohar, S., Husain, M., & Sen, A. (2023). Association of Dementia Risk With Focal Epilepsy and Modifiable Cardiovascular Risk Factors. *JAMA Neurology*, 80(5), 445-454. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.0339>
- Thompson, C., Legault, J., Moullec, G., Martineau-Dussault, M., Baltzan, M., Cross, N., Dang-Vu, T. T., Gervais, N., Einstein, G., Hanly, P., Ayas, N., Lorrain, D., Kaminska, M., Gagnon, J. F., Lim, A., Carrier, J., & Gosselin, N. (2022). Association between risk of obstructive sleep apnea, inflammation and cognition after 45 years old in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Sleep Med*, 91, 21-30. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.02.006>
- Tolson, J., Bartlett, D. J., Barnes, M., Rochford, P. D., Jordan, A. S., & Jackson, M. L. (2023). A randomized controlled trial of a multi-dimensional intervention to improve CPAP use and self-efficacy. *Sleep Med*, 109, 202-210. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.06.024>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull*, 62(2), 143-150. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2003.09.004>

- Tufik, S., Santos-Silva, R., Taddei, J. A., & Bittencourt, L. R. (2010). Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*, *11*(5), 441-446. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>
- Urquhart, D. S., & Tan, H.-L. (2016). Sleep disordered breathing at the extremes of age: infancy. *Breathe*, *12*(1), e1-e11. <https://doi.org/10.1183/20734735.001016>
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med*, *36*(4), 441-454. <https://doi.org/10.1017/s0033291705006264>
- Valenzuela, M. J., Sachdev, P., Wen, W., Chen, X., & Brodaty, H. (2008). Lifespan mental activity predicts diminished rate of hippocampal atrophy. *PLoS One*, *3*(7), e2598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002598>
- van der Flier, W. M., Skoog, I., Schneider, J. A., Pantoni, L., Mok, V., Chen, C. L. H., & Scheltens, P. (2018). Vascular cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, *4*(1), 18003. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.3>
- van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., Kanekiyo, M., Li, D., Reyderman, L., Cohen, S., Froelich, L., Katayama, S., Sabbagh, M., Vellas, B., Watson, D., Dhadda, S., Irizarry, M., Kramer, L. D., & Iwatsubo, T. (2022). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, *388*(1), 9-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
- van Egmond, L. T., Meth, E. M. S., Engström, J., Ilemosoglou, M., Keller, J. A., Vogel, H., & Benedict, C. (2023). Effects of acute sleep loss on leptin, ghrelin, and adiponectin in adults with healthy weight and obesity: A laboratory study. *Obesity (Silver Spring)*, *31*(3), 635-641. <https://doi.org/10.1002/oby.23616>
- Wang, R., Dong, Y., Weng, J., Kontos, E. Z., Chervin, R. D., Rosen, C. L., Marcus, C. L., & Redline, S. (2017). Associations among Neighborhood, Race, and Sleep Apnea Severity in

Children. A Six-City Analysis. *Ann Am Thorac Soc*, 14(1), 76-84.

<https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201609-662OC>

Wardle-Pinkston, S., Slavish, D. C., & Taylor, D. J. (2019). Insomnia and cognitive performance: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 48, 101205.

<https://doi.org/10.1016/j.smr.2019.07.008>

Weiner, M. W., Veitch, D. P., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Cairns, N. J., Cedarbaum, J., Donohue, M. C., Green, R. C., Harvey, D., Jack, C. R., Jr., Jagust, W., Morris, J. C., Petersen, R. C., Saykin, A. J., Shaw, L., Thompson, P. M., Toga, A. W., & Trojanowski, J. Q. (2015). Impact of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2004 to 2014. *Alzheimers Dement*, 11(7), 865-884. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.04.005>

West, M. J., Coleman, P. D., Flood, D. G., & Troncoso, J. C. (1994). Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet*, 344(8925), 769-772. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)92338-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)92338-8)

Wetter, D. W., Young, T. B., Bidwell, T. R., Badr, M. S., & Palta, M. (1994). Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*, 154(19), 2219-2224.

Whitwell, J. L., Shiung, M. M., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Petersen, R. C., & Jack, C. R., Jr. (2008). MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*, 70(7), 512-520. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000280575.77437.a2>

Wise, T., Radua, J., Via, E., Cardoner, N., Abe, O., Adams, T. M., Amico, F., Cheng, Y., Cole, J. H., de Azevedo Marques Périco, C., Dickstein, D. P., Farrow, T. F. D., Frodl, T., Wagner, G., Gotlib, I. H., Gruber, O., Ham, B. J., Job, D. E., Kempton, M. J., . . . Arnone, D. (2017). Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 22(10), 1455-1463. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.72>

- Xie, J., Yu, W., Wan, Z., Han, F., Wang, Q., & Chen, R. (2017). Correlation Analysis between Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Heart Rate Variability. *Iran J Public Health*, 46(11), 1502-1511.
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., O'Donnell, J., Christensen, D. J., Nicholson, C., Iliff, J. J., Takano, T., Deane, R., & Nedergaard, M. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*, 342(6156), 373-377.
<https://doi.org/10.1126/science.1241224>
- Yaffe, K., Laffan, A. M., Harrison, S. L., Redline, S., Spira, A. P., Ensrud, K. E., Ancoli-Israel, S., & Stone, K. L. (2011). Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *Jama*, 306(6), 613-619.
<https://doi.org/10.1001/jama.2011.1115>
- Yan, L., Park, H. R., Kezirian, E. J., Yook, S., Kim, J.-H., Joo, E. Y., & Kim, H. (2021). Altered regional cerebral blood flow in obstructive sleep apnea is associated with sleep fragmentation and oxygen desaturation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 41(10), 2712-2724. <https://doi.org/10.1177/0271678x211012109>
- Yang, Q., Wang, Y., Feng, J., Cao, J., & Chen, B. (2013). Intermittent hypoxia from obstructive sleep apnea may cause neuronal impairment and dysfunction in central nervous system: the potential roles played by microglia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 9, 1077-1086.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S49868>
- Yiannopoulou, K. G., & Papageorgiou, S. G. (2020). Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *J Cent Nerv Syst Dis*, 12, 1179573520907397.
<https://doi.org/10.1177/1179573520907397>
- Yoon, M., Yang, P.-S., Jin, M.-N., Yu, H. T., Kim, T.-H., Jang, E., Uhm, J.-S., Pak, H.-N., Lee, M.-H., & Joung, B. (2021). Association of Physical Activity Level With Risk of Dementia in a

Nationwide Cohort in Korea. *JAMA Network Open*, 4(12), e2138526-e2138526.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.38526>

Yuan, P., Zhang, M., Tong, L., Morse, T. M., McDougal, R. A., Ding, H., Chan, D., Cai, Y., & Grutzendler, J. (2022). PLD3 affects axonal spheroids and network defects in Alzheimer's disease. *Nature*, 612(7939), 328-337. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05491-6>

Zacharias, H. U., Weihs, A., Habes, M., Wittfeld, K., Frenzel, S., Rashid, T., Stubbe, B., Obst, A., Szentkirályi, A., Bülow, R., Berger, K., Fietze, I., Penzel, T., Hosten, N., Ewert, R., Völzke, H., & Grabe, H. J. (2021). Association Between Obstructive Sleep Apnea and Brain White Matter Hyperintensities in a Population-Based Cohort in Germany. *JAMA Netw Open*, 4(10), e2128225. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28225>

Zhang, Y., Schuff, N., Jahng, G. H., Bayne, W., Mori, S., Schad, L., Mueller, S., Du, A. T., Kramer, J. H., Yaffe, K., Chui, H., Jagust, W. J., Miller, B. L., & Weiner, M. W. (2007). Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology*, 68(1), 13-19. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000250326.77323.01>

Zijlmans, J. L., Riemens, M. S., Vernooij, M. W., Ikram, M. A., & Luik, A. I. (2023). Sleep, 24-Hour Activity Rhythms, and Cognitive Reserve: A Population-Based Study. *J Alzheimers Dis*, 91(2), 663-672. <https://doi.org/10.3233/jad-220714>